

Aus der Hautklinik
der Johannes Gutenberg - Universität
Mainz
(Direktor Prof. Dr. med. G. W. Korting)

Arzneimittlexantheme durch Pyrazolon- und Barbitursäurederivate

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Würde eines
Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg - Universität
Mainz

vorgelegt von
Kofi Essilfie - Taylor
aus Ghana

Mainz 1972

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Hautklinik
der Johannes Gutenberg - Universität
Mainz
(Direktor Prof. Dr. med. G. W. Korting)

Arzneimittlexantheme durch Pyrazolon- und Barbitursäurederivate

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Würde eines
Doktors der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg - Universität
Mainz

vorgelegt von

Kofi Essilfie - Taylor
aus Ghana

Mainz 1972



Fachbereichsdekan: **Prof. Dr. med. F. Fischer**

Referent: **Professor Dr. med. G. Brehm**

Korreferent: **Professor Dr. med. G. W. Korting**

Tag der mündlichen Prüfung: **6. Juni 1973**

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

A.	Einleitung	S. 1
A 1.	Einteilung der Allergie und der Arzneimittlexantheme	S. 2 - 5
B.	Ausgewählte Arzneimittel und hierbei auftretende Nebenwirkungen	S. 6 - 65
B 1.	Pyrazolongruppe	S. 6 - 41
B 2.	Barbitursäuregruppe	S. 42 - 65
C.	Zusammenfassung	S. 66
D.	Literatur	S. 67 - 83

A Einleitung

Arzneimittel können zu einer ganzen Reihe von verschiedenen Reaktionen führen. Uns interessieren die allergischen Reaktionen der Haut, die sowohl vom Frühreaktions- als auch vom Spätreaktionstyp sein können. Neben der eigentlichen allergischen Arzneimittelreaktion kommen noch folgende pathologische Vorgänge in Betracht: Unverträglichkeit, Überdosierung, Idiosynkrasie, Nebenwirkung als Produkt der pharmakologischen Wirkung, sekundär Wirkung und schließlich Jarisch-Herxheimersche Reaktion.

Während bei der Allergie vom Frühreaktionstyp Antikörper, die Immunglobulin darstellen, für die Vorgänge verantwortlich sind, kommt es bei der Allergie vom Spätreaktionstyp zu einer Sensibilisierung von immunkompetenten Zellen, den Lymphocyten. Beide Allergieformen kommen auch gemeinsam vor.

Pyrazolon und Barbitursäurederivate sind kleinmolekulare Stoffe und damit Haptene, die erst nach Bindung an körpereigene Proteine zu Vollantigenen werden.

In den nachfolgenden Kapiteln wurden die Nebenwirkungen und hier insbesondere die beobachteten Exantheme bei den obengenannten Medikamenten an Hand der Literatur zusammengestellt.

A 1. Einteilung der Allergie und der Arzneimittlexantheme

Der heutige Begriff "Allergie" wurde 1906 von dem Wiener Professor für Kinderheilkunde Clemens von Pirquet geprägt als Ausdruck für die veränderte Reaktionsbereitschaft des Organismus nach wiederholter Berührung mit Allergenen.

"Allergen" wird in etwa gleichem Sinn wie "Antigen" gebraucht.

Allergene bzw. Antigene können Krankheitserreger und Gifte sein, aber auch ungiftige hoch- und niedermolekulare Stoffe, darunter Medikamente, organische und anorganische Substanzen. Antigene bewirken die Antikörperbildung. Als Vollantigene werden Substanzen mit einem Molekulargewicht von mehr als 13.000 bezeichnet; auch Medikamente, die Proteine oder Lipoproteide darstellen, gehören hierher. Halbantigene bzw. Haptene sind Stoffe, die Antikörper spezifisch binden. Zu solchen kleinmolekularen Stoffen gehören die meisten Arzneimittel.

Antikörper sind Globuline mit spezifischer Affinität zum ursächlichen Antigen. Wir unterscheiden hier mehrere Immunglobuline -19S-Antikörper (Ig M), 7S-Antikörper (Ig G), ferner (Ig E) Reagin, (Ig A) und (Ig D). 19S-Antikörper bestehen aus sechs 7S Untereinheiten. Immunglobuline werden von Plasmazellen synthetisiert, wobei auf einen Antigenreiz erst Antikörper vom 19S-Typ und dann vom 7S-Typ entstehen. Eine solche Antigen-Antikörperreaktion ist die Voraussetzung für die Entstehung der allergischen Reaktion.

Wir unterscheiden zwei Formen der allergischen Reaktion:
Frühreaktionstyp und Spätreaktionstyp.

Der allergische Frühreaktionstyp wird durch zirkulierende Antikörper bestimmt. Diese Art von Antikörper wird durch die Plasmazellen gebildet. Solche Plasmazellen, die für die Antikörpersynthese verantwortlich sind, entstehen aus Lymphocyten oder vermutlich aus eigenen Stammzellen. Bei Menschen findet die Produktion von Immun-

globulinen in der Milz, dem Knochenmark und in den Lymphknoten statt. Diese Antikörper vom 19S-Typ (Ig M) und 7S-Typ (Ig G) zirkulieren im Blut und ermöglichen die sofortige Reaktion mit Allergenen und damit auch das schnelle Auftreten von allergischen Krankheitssymptomen innerhalb von Stunden oder sogar Minuten. Je nach Antikörper, Reaktionsprodukten und Reaktionsort unterscheiden wir bei der Allergie vom Frühreaktionstyp:

1. Cutane Anaphylaxie und anaphylaktischer Schock
2. Allergie vom Reagintyp
3. Serumkrankheit
4. Arthus-Phänomen
5. Cytotoxische Reaktionen

Die cutane Anaphylaxie entsteht durch präzipitierende und agglutinierende Antikörper, die in der Haut vorhanden sind. Sie verursachen jene Antigen-Antikörper-Reaktionen, die sich klinisch als Erythem und Urticaria zeigen. Der Verlauf dieser Reaktion am Ort ist besonders schnell. Beim Reagintyp handelt es sich um Antikörper, die zellgebunden sind (Ig E). Sie sind bei Haut- und Schleimhauterkrankungen sowie bei Arzneimittlexanthemen zu beobachten.

Die Serumkrankheit entsteht durch Antigenüberschuß im Blut, der zu einer löslichen Antigen-Antikörper-Verbindung führt.

Beim Arthus-Phänomen spielen sowohl präzipitierende als auch zirkulierende Antikörper eine Rolle und führen damit zu einer lokalen Nekrose.

Cytotoxische und cytolytische Reaktionen entstehen durch zirkulierende Antikörper, die sich im Blut und Gewebe befinden.

Bei der Allergie vom Spätreaktionstyp spielt der Thymus die zentrale Rolle. Von diesem Organ werden Lymphocyten produziert, die für

andere Organe die Immunzellen darstellen. Darüber hinaus produziert der Thymus vermutlich auch ein Hormon, das zur Reifung der Immunzellen beisteuert. Antikörperproduktion findet jedoch nicht im Thymus statt. Der Spätreaktionstyp wird nicht durch Immunglobuline, sondern durch immunkompetente Zellen, die kleine Lymphocyten darstellen charakterisiert. Allergische Reaktionen vom Früh- und Spätreaktionstyp können durch dasselbe Antigen verursacht sein, wobei das Auftreten der einen oder anderen Reaktionsform von der Beteiligung humoraler oder zellulärer Faktoren und von verschiedenen Umständen wie Applikationsort, Menge des Antigens u. a. abhängt. Bei der Spätreaktion folgt auf die Sensibilisierung die Bildung von Immunzellen und auf einen erneuten Antigenkontakt eine spezifische Reaktion zwischen Immunzellen und Antigen.

Besondere Formen der Spätreaktion sind das Kontaktekzem und die Tuberkulinallergie. Im Prinzip kann jedes Medikament Allergie auslösen. Die Häufigkeit des Auftretens allergischer Reaktionen ist auch von der chemischen Struktur, der Gruppenspezifität und den Abbauprodukten abhängig. Beim intermediären Abbau von Arzneimitteln können mehrere Metaboliten eines Pharmakons wirksam werden. Die Unverträglichkeit des Pharmakons Pyramidon[®] kann deshalb durch die beim Abbau entstandenen Metaboliten hervorgerufen werden. Nach den Untersuchungen von BRODIE und AXELROD (16) ist das Abbauprodukt 4-Aminoantipyrin diejenige Substanz, welche die eigentliche Wirkung von Pyramidon[®] entfaltet. Manche Arzneimittel haben Valenzen zur Bindung an körpereigenes Eiweiß. Dementsprechend können als Reaktion auf ein Medikament unterschiedliche Antigen-Antikörper-Reaktionen auftreten und klinisch verschiedene Bilder hervorrufen. Die wichtigsten Hauterscheinungsformen der medikamentösen Allergie sind:

makulöse, morbiliforme, scarlatiniforme, urtikarielle, lichenoid, nodöse, bullöse, purpurische, fixe Exantheme, ferner Depigmentation,

Hyperpigmentierung, Erythrodermie, Nekrosen, Vasculitiden, Epidermolysis toxica (Lyell Syndrom) sowie das Erythema exsudativum multiforme (Stevens-Johnson-Syndrom), Erythema nodosum, Lupus erythematodes, Dermatitis herpetiformis (Duhring).

B. Ausgewählte Arzneimittel und hierbei auftretende Nebenwirkungen

B 1. Pyrazolongruppe

Pyrazolongruppen sind häufig angewandte Medikamente mit der Hauptindikation als Analgetika, Antipyretika und Antirheumatika. Chemisch leiten sie sich vom Pyrazolon ab. Pyrazolone werden in folgende Gruppen unterteilt:

Phenazon-Gruppe, Amidopyrin-Gruppe und Phenylbutazon-Gruppe. Die Phenazon-Gruppe ist im Handel u. a. durch folgende Präparate vertreten:

Analgesin[®], Analgina[®], Antiphlogin[®], Antipyrin[®], Apirelina[®], Febron[®], Parodina[®], Phenylan[®], Pyrazin[®].

Phenazon Kombinationspräparate sind u. a. Amizol[®], Amphyrone[®], Ansal[®], Antipyrin-Salicylat[®], Arthripur[®], Capellin[®], Chemilin R (Taraxin)[®], Forbisen[®], Laradon[®], Melubrin[®], Neopyrin[®], Pidylon[®], Pirisal[®], Polinal[®], Salazolon[®], Salipyrazolon[®], Salipyryn[®], Tarugan[®], Tolpyrin[®], Tomanol[®], Tyrosal[®].

Die Amidopyringruppe ist u. a. durch folgende Präparate im Handel vertreten:

Alamidon[®], Amidozon[®], Diamametten[®], Diamin[®], Dipyrin[®], Dymapyrin[®], Ensomidon[®], Fondonal[®], Goamidon[®], Pyramidon[®], Pyrazon[®], Solvapyrin-A[®], Spafix[®], Stellamidon[®].

Außer den genannten Präparaten sind u. a. auch folgende Kombinationspräparate vorhanden:

Algopyrin[®], Calmadon[®], Citrazolin[®], Dismenol[®], Ebalgin[®], Eggonal[®], Endopyrin[®], Erythra[®], Euphan[®], Fevonil[®], Gentamidon Dragées[®], Migrol[®], Novalgin[®], Pelerol-Wirkstoff[®], Pirisal[®], Pyrodid[®], Ralay 106[®], Sedonal[®].

Die Phenylbutazon-Gruppe ist im Handel u. a. durch Artrizin[®], Arthrizon[®], Butadion[®], Butalidon[®], Butapirazol[®], Butazolidin[®], Butidiona[®], Butylpyridin[®], Buzon[®], Diozol[®], Ecobutazone[®], Fenilbutina[®], Reudo[®], Reumazol[®], Ticinil[®] vertreten.

Außerdem sind folgende Kombinationspräparate im Handel vorhanden: Anturan[®], Chebutan[®], Cinnofuradion[®], Irgapyrin[®], Oxazolidin[®], Siobutazone[®], Tanderil[®], Visubutina[®] u. a.

Neben Exanthemen sind andere Nebenwirkungen von Pyrazolonen wie Agranulocytose, Magenblutungen, Störungen des ZNS, Nierensteinbildung, Magen- und Darmulcera sowie Leukämien beschrieben worden, auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht näher eingegangen werden soll.

Antipyrin[®] wird zwar fast nicht mehr verwendet, aber bei den in dieser Arbeit zu untersuchenden Medikamenten berücksichtigt, um einen besseren Überblick über Arzneimittelnebenwirkungen zu vermitteln.

Phenazongruppe

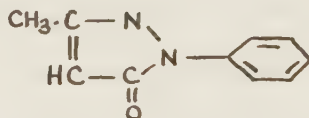
Die Phenazongruppe ist im Handel u. a. durch folgende Präparate vertreten:

Analgesin[®], Analgina[®], Antiphlogin[®], Antipyrin[®], Apirelina[®], Febron[®], Parodina[®], Phenylan[®], Pyrazin[®].

Phenazon-Kombinationspräparate sind u. a. Amizol[®], Amphyrone[®], Ansal[®], Antipyrin-Salicylat[®], Arthripur[®], Capellin[®], Chemilin[®], R (Taraxin)[®], Forbisen[®], Laradon[®], Melubrin[®], Neopyrin[®], Pidylon[®], Pirisal[®], Polinal[®], Salazolon[®], Salipyrasolon[®], Salipyrin[®], Tolypyrin[®], Tomanol[®], Tyrosal[®].

Als Hauptvertreter aus dieser Gruppe wird Antipyrin[®] ausgewählt, das jedoch heute fast nur noch in Kombination mit anderen Komponenten verwendet wird.

Antipyrin[®], das chemisch Phenyldimethylpyrazolon ist, wurde 1884 von KNORR erstmalig hergestellt und weist folgende Struktur auf:



Das Präparat wurde wegen seiner analgetischen und antipyretischen Eigenschaften verwendet.

Im Jahre 1950 stellten BRODIE und AXELROD den Stoffwechselvorgang im menschlichen Körper dar. Das eingenommene Antipyrin[®] wird schnell im Magen-Darm-Kanal resorbiert, wobei innerhalb von 1 - 2 Stunden die höchste Plasmakonzentration erreicht ist.

Der Stoffwechselvorgang vollzieht sich etwas langsam. Etwa 6 % der eingenommenen Menge werden pro Stunde ausgeschieden. Die Verteilung im Gewebe hängt von der vorhandenen Gewebsflüssigkeit ab. In der Leber wird etwa 30 - 40 % des eingenommenen Antipyrin[®]

durch Enzymaktivität zu 4-Hydroxyantipyrin oxydiert. Das 4-Hydroxyantipyrin wird durch Paarung mit Glucuronsäure und wahrscheinlich Schwefelsäure in der Leber umgewandelt und im Urin ausgeschieden. Etwa 5 % des eingenommenen Antipyrin [®] werden unverändert im Urin ausgeschieden.

Nebenwirkungen von Antipyrin[®]

Exantheme, verursacht durch Antipyrin[®], sind keine Seltenheit, weil das Medikament häufig verwendet wird. LEWIN (91) z. B. bezeichnete etwa 38 % aller Hautschädigungen als Antipyrin[®] bedingte. Heute wird Antipyrin[®] zwar nicht mehr als reines Medikament verwendet, aber da es in vielen Mischpräparaten als Komponente enthalten ist, bleibt seine Beteiligung beim Auftreten von Exanthemen relevant. Die durch diese Mischpräparate bedingten Exantheme sind nicht einheitlich. Nach verschiedenen Beobachtungen können die Hauterscheinungen auch nach jahrelanger Einnahme von Antipyrin[®] zum Ausbruch kommen. LEWIN (91) glaubte, daß eine besondere Disposition im Falle von Typhuskranken die Gefahr der Sensibilisierung gegenüber Antipyrin[®] erhöhen kann.

Die Vielseitigkeit des Antipyrinexanthems beschäftigte eine Reihe von Autoren. MAYR (102) stellte bei einem Patienten, der zwei Jahre lang in verschiedenem Ausmaß Antipyrin[®] verwendet hatte, ein makulöses Exanthem mit bräunlichen bis braunvioletten Herden am Stamm und den Extremitäten fest. Solche Erscheinungen können durch orale, rektale und subkutane Verabreichung von Antipyrin[®] ausgelöst werden. Hieraus läßt sich ableiten, daß das Auftreten solcher Erscheinungen nicht an bestimmte Verabreichungsformen gebunden ist. MAYR (102) glaubte, daß die Exantheme u. a. an den Stellen zu finden sind, wo Haut und Schleimhaut ineinander übergehen (Augenlider, Glans penis, Mundhöhle). Fixe Exantheme an den Stellen, an denen schon einmal ein Exanthem entstanden war, können nach wiederholter Einnahme des Medikamentes oft zum erneuten Ausbruch kommen. Als weiteres Charakteristikum gilt die Neigung zu langdauernder Pigmentation der ehemals entzündeten Herde, wobei die Flecken, wenn isoliert, morbiliformes oder scarlatiniformes Aussehen aufweisen.

FOURNIER (45) beschrieb unter der Bezeichnung "verge noire" zwei Fälle von Antipyrinexanthenen, bei denen in unmittelbarem Anschluß an die Antipyrineinnahme mit den entzündlichen Erscheinungen gleichzeitig eine schwärzliche Verfärbung des Penis auftrat.

Fixe Exantheme nach Antipyrineinnahme wurden von FRIEBOES (48) in zwei Fällen beobachtet und zwar mit besonderer Lokalisation an den Händen. LOOS (96) stellte ein solches bei einer 57-jährigen Frau fest, bei der die Erscheinungen vorwiegend an den Extremitäten auftraten.

FISCHER (43) schrieb über den Fall einer 60-jährigen Frau, die 1 1/2 Jahre lang wegen Kopfschmerzen Eu-med^R (= antipyrin-
haltig) einnahm. Nach dreimonatiger weiterer Einnahme traten an beiden Handrücken symmetrische 5 - 7 linsen- bis pfennigstückgroße, stark juckende und brennende Effloreszenzen mit scharfer Begrenzung auf. Diese hinterließen eine bräunlich-rote Färbung mit Schuppung. Die Bezirke heilten mit Pigmentierung ab. Als die Patientin wieder dasselbe Mittel einnahm, bekam sie an den alten Stellen erneutes Brennen und Juckreiz. Das Exanthem breitete sich dann an Nase, Hals, Kinn, an den Unterarmen bis zum Ellenbogen, am Gesäß und schließlich an der Außenseite des linken Oberschenkels aus.

Eine 25-jährige Frau, die mehrere Jahre lang Antipyrinpulver gegen regelmäßig auftretende Kopfschmerzen nahm, begab sich bei BERON (6) in Behandlung, als sie am Hals, Gesicht und Körper unregelmäßig zerstreute, runde oder ovale, deutlich begrenzte Flecken von rötlich-schwarzer Farbe und glatter Oberfläche bemerkte. Bei Diaskopie der Flecken verschwand die rötliche Farbe, aber es blieb eine Hyperpigmentation zurück. Anfangs war die Reaktionsstelle deutlich gerötet und ödematös. Das Ödem verschwand mit der Zeit,

aber die rötliche Hyperpigmentation blieb zurück. Das regelmäßig eingenommene Medikament bestand aus 0,50 Antipyrin[®], 0,20 Phenacetin[®] und ebensoviel Pyramidon[®]. Schon einige Stunden nach Verabreichung des Pulvers wurden die bestehenden Flecken deutlicher, manche wurden ödematös und dunkler. Hier wurde auch die Beteiligung der anderen Komponenten des Pulvers an der Entstehung des Exanthems diskutiert.

Die Entstehung des ödematösen Zustandes wurde in einem Fall auch von SCHWABE-WALDENBURG (135) beobachtet. Die Eruptionen beschränkten sich auf die Streckseite des rechten Armes, die rechte Hand und die Vorderfläche des Halses. Die linke Körperhälfte blieb jedoch vollkommen frei.

FREUDENBERG (47) beschrieb die Entstehung solcher Ödeme am Präputium, Scrotum und der Unterlippe. Außer an den genannten Stellen trat Blasenbildung auch an den Genitalien auf, die sich wie herpetiforme Eruptionen zeigten. Fieber, Schüttelfrost und Petechien sind andere Komplikationen, die MÖLLER und PASCHKIS (109) in diesem Zusammenhang beschrieben haben.

KAWORU und TANABE (81) berichten von einer 28-jährigen Frau, die wegen Erkältung Antipyrin[®] nahm. Wenige Stunden nach der Einnahme kam es bei der Frau neben allgemeinem Jucken zum Ausbruch eines Erythems an den Extremitäten und am Hals, auf dem sich am nächsten Tage Blasen bildeten. Die Blasen in der Größe eines Taubeneis hatten serösen Inhalt, der sich rasch trübte. Die Antipyrinreaktion im Harn war negativ, aber positiv im Blaseninhalt. Die intrakutane Quaddel mit 10 %iger Antipyrinlösung war positiv genau wie der Prausnitz-Küstnersche Übertragungsversuch.

Ein fixes Erythem in Verbindung mit bullösem Erythema multiforme wurde von BASCH (102) notiert. Eine 25-jährige Frau bekam nach längerer Einnahme von Antipyrin[®] oder antipyrinhaltigem Pulver am linken Handrücken ein fixes Erythem folgender Beschaffenheit: ein münzgroßer, ovaler, leicht vorspringender, rosaviolett gefärbter leicht juckender Herd. Einige Monate später bekam die Patientin ungefähr eine Woche nach Einnahme des erwähnten Pulvers Effloreszenzen vom Typus des bullösen Erythema multiforme an den Händen, Fußsohlen und zwischen den Zehen; um die Lippen, die Nasenöffnungen und am Gaumen traten ebenfalls hydroa-ähnliche Blasen auf. BASCH (102) bemerkte, daß das Auftreten des Leidens nicht unbedingt nach jedem Antipyrin[®]-Gebrauch vorkommt.

Bei der Differentialdiagnose kann manchmal das durch Antipyrin[®] hervorgerufene Exanthem mit Pemphigus verwechselt werden. Der Sitz des Antipyrinexanthems ist nach Meinung von KREIBICH (85) mehr oder weniger genital, wogegen der des Pemphigus hauptsächlich perigenital ist. Bei zwei Patienten, die in seiner Klinik mit Verdacht auf Pemphigus eingewiesen wurden, konnte ein Antipyrinexanthem diagnostiziert und durch die Anamnese bestätigt werden. In beiden Fällen wurde nach der Aussetzung des Medikamentes eine Heilung erzielt. Bei einem der Patienten, einem jungen Mädchen, war es möglich, durch wiederholte Dosen ein cyanotisches Erythem an der Brust mit zarter Blasenbildung zu demonstrieren. Hier lag kein Pemphigus vor, weil ein fixes Erythem, das eine rezidive Pigmentation hinterließ, festgestellt werden konnte. Wenn Blasenaffektionen der Mundhöhle vorliegen, dann sollte zunächst an das Antipyrinexanthem gedacht werden, bevor die Diagnose Pemphigus gestellt wird, was KREIBICH (85) bestätigte. Auch in der Mundhöhle besitzt das Antipyrinexanthem den cyanotischen Farbton.

ENDO (38) stellte bei 27 Patienten (17 m. /10 w.) Antipyrinexantheme fest. 80 % der befallenen Patienten waren im Alter von 20 - 40 Jahren. In 17 Fällen fand er Erytheme, bei einem Patienten zusätzlich mit Blasenbildung. Kombinationsformen waren in 9 Fällen feststellbar. Als Lokalisation des Leidens gab er an:

Am Kopf (6 Fälle), am Rumpf (26), an den oberen Extremitäten (23) und an den unteren Extremitäten (23 Fälle).

In allen diesen Fällen war das Exanthem etwa pfennigstück- bis handflächengroß, verbunden mit Juckreiz und schmerzhaftem Brennen. In zwei Fällen gelang die passive Übertragung nach Prausnitz-Küstner. Histologisch stellte er Hyperpigmentation in der Basalschicht, leichtes Ödem in der malpighischen Schicht, Kapillarenerweiterung und perivasculare Rundzelleninfiltration fest. Das Bindegewebe und die elastischen Fasern blieben unverändert.

SEZARY (137) fand ein papulo-vesiculöses und bullöses Exanthem bei einem Patienten. Das Exanthem war über den ganzen Körper verstreut. Der Autor wies besonders auf die Beteiligung des Scrotums und Penis, aber auch der Handflächen hin. Schleimhaut- und Drüsenbeteiligung fehlten hier. Die WaR fiel positiv aus. Der Patient wurde aber einer neurologischen Untersuchung unterzogen, bei der Tabes diagnostiziert werden konnte (Liquor positiv). Daraufhin wurde eine Salvasanbehandlung eingesetzt, die jedoch zur Ausbreitung des Exanthems führte. Antipyrinexanthem wurde erst nach der rekonstruierten Anamnese diagnostiziert. Der Patient hat vor der Einlieferung Antipyrin [®] genommen, um seine tabischen Schmerzen zu beseitigen. Der Ausschlag verschwand nach Absetzen des Medikamentes. Eine mangelhafte Anamnese führt oft zur Verzögerung der Diagnose und der entsprechenden Behandlung.

BARBER (5) bekam eine 53-jährige Frau zur Behandlung, die erst-

malig 2 Jahre zuvor und dann in Intervallen von zuerst 6, später 3 Monaten einen Ausschlag bekam, der zunächst die Füße und später die Arme befiel. Dieser Ausschlag bestand aus unregelmäßig begrenzten, kreisrunden, braunen und bläulichen leicht schuppenden Flecken an den Armen, Handgelenken, Handrücken, Unter- und Oberschenkeln, sowie am Gesäß und an der Gesäßfalte. Die Patientin bezeichnete dieses Bild als "Ruhezustand", der sich manchmal in Form von Schwellung, Rötung und Jucken ändere. Sie gab jedoch keinen Hinweis, daß dieser Ausschlag durch Arzneimittel bedingt sein könnte. Als der Patientin zwei Tabletten Aspirin[®] verabreicht wurden, wiederholte sich der Ausschlag. Obwohl Antipyrin[®] hier nicht erwähnt ist, sollen solche münzenförmigen Eruptionen ausschließlich für Antipyrinexantheme typisch sein.

Bei einem 44-jährigen Mann, den RUSCH (128) behandelte, traten jedesmal nach der Einnahme von Antipyrinpulver Erythemherde am Scrotum, Penis und den Armen auf. Die Herde waren teils scheibenförmig und ringförmig, gelegentlich zeigten sich stark exsudative (bullöse) Vorgänge und heilten mit bräunlichgrauer Pigmentation ab.

Nebenwirkungen von Antipyrin				
Autor	Fälle	Dosis	Art der Nebenwirkung	Körperstelle
Endo 1933	27		Erythem Bullöses Exanthem Hyperpigmentation Vasculitis	Kopf Rumpf Obere Extremitäten Untere Extremitäten
Sézary 1932	1		Papulo-vesiculöses Exanthem Bullöses Exanthem	Ganzer Körper Scrofum Penis Handfläche
Kreibich 1932	2		Exanthem Fixes Exanthem Bullöses Erythem Pigmentation	Brust
Beron 1931	1		Pigmentation Ödem	Hals Gesicht Ganzer Körper

Nebenwirkungen von Antipyrrin				
Autor	Fälle	Dosis	Art der Nebenwirkung	Körperstelle
Fischer 1931	1		Pigmentation Fixes Exanthem	Handrücken Nase Kinn Hals Unterarm Ellenbogen Gesäß Oberschenkel
Barber 1930	1		Exanthem Ödem	Arme Füße Handrücken Handgelenk Oberschenkel Unterschenkel Gesäß Gesäßfalte
Rusch 1930	1		Erythem Pigmentation	Scrotum Penis Arme

Nebenwirkungen von Antipyryn				
Autor	Fälle	Dosis	Art der Nebenwirkung	Körperstelle
Mayr 1950	1		Makulöses Exanthem Pigmentation	Stamm Extremitäten
Fournier 1950	2		Pigmentation	Penis
Frieboes 1950	2		Fixes Exanthem	Hände
Loos 1950	1		Exanthem	Extremitäten
Freudenberg 1950			Ödem Bullöses Exanthem	Präputium Scrotum Unterlippe
Moller u. Paschikis 1950			Petechien	
Kawuru u. Tanabe 1950	1		Erythem Bullöses Exanthem	Extremitäten Hals
Basch 1950	1		Fixes Erythem Bullöses Erythema multiforme	Handrücken Hände Fußsohlen Zehen Lippen Nasenflügel Gaumen

Amidopyringruppe

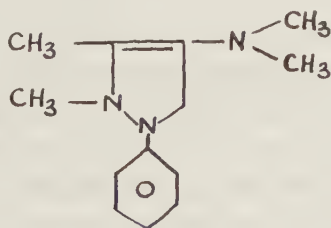
Die Amidopyringruppe ist u. a. durch folgende Präparate im Handel vertreten:

Alamidon[®], Amidozon[®], Diamametten[®], Diamin[®], Dipyrin[®], Dymapyrin[®], Ensomidon[®], Fondonal[®], Goamidon[®], Pyramidon[®], Pyrazon[®], Solvapyrin-A[®], Spafix[®], Stellamidon[®].

Außer den genannten Präparaten sind u. a. auch folgende Kombinationspräparate vorhanden:

Algopyrin[®], Calmadon[®], Citrazolin[®], Dismenol[®], Ebalgin[®], Eggonal[®], Endopyrin[®], Erythra[®], Euphan[®], Fevonil[®], Gentamidon-Dragees[®], Miizrol[®], Novalgin[®], Pelerol-Wirkstoff[®], Pirisal[®], Pyrodid[®], Sedonal[®].

STOLZ entdeckte 1892 Amidopyrin, das chemisch als 2 : 3 Dimethyl-4-Dimethylamino-5-oxo-1-Phenylpyrazolon bezeichnet wird und folgende Struktur hat:



Das gebräuchlichste Mittel aus der Gruppe, das Pyramidon[®], wirkt analgetisch und antipyretisch. Der Stoffwechsel findet in der Leber statt, wo etwa 10 - 30 % der verabreichten Dosis pro Stunde ausgeschieden werden, 3 % werden unverändert ausgeschieden. Etwa die Hälfte einer Dosis von 0,5 g wird innerhalb von drei Tagen als Abbauprodukt in Form von 4-Aminoantipyrin und als Acetylderivat eliminiert. Diese Umwandlung erfolgt durch Demethylierung. Kleine Mengen in Form von 4-Hydroxyantipyrin werden ebenfalls ausgeschieden, aber die Entstehung dieses Abbauproduktes ist noch nicht vollständig geklärt (BRODIE und AXELROD, 16). Die eigentliche

Wirkung des Pyramidons wird durch das Abbauprodukt 4-Aminoantipyrin erzielt. Dagegen weist 4-Acetamidoantipyrin keine solchen Eigenschaften auf. Um einen antipyretischen und analgetischen therapeutischen Effekt zu entfalten, ist eine geringere Plasmakonzentration von 4-Aminoantipyrin erwünscht (WILLIAMS, 156).

Es ist also festzuhalten, daß die therapeutische Wirkung von Pyramidon^(R) durch das Abbauprodukt 4-Aminoantipyrin ermöglicht wird.

Der Stoffwechsel ist von der Art des Organismus abhängig. Hunde sind in der Lage, 50 % des verabreichten Pyramidon^(R) auszuscheiden. JAFFE (78) beobachtete 1901 im menschlichen Urin ein rötliches Pigment in einer Konzentration von 1 - 3 % der ursprünglichen Dosis von 0,3 - 0,5 g. Dieses Pigment wird durch mehrfache N-Demethylierung des Pyramidon^(R) gebildet. Zunächst entsteht 4-Amino-3-Methyl-1-Phenylpyrazolon, das durch Oxydation zu Rubazonsäure wird. JAFFE hielt dieses Produkt für ein natürliches, welches nicht körperfremd ist.

PRÖSCHER (121) entdeckte 1902 ein ähnliches Produkt im menschlichen Urin in Form von Methylrubazonsäure. Dimethylamin ist ein weiterer Metabolit, der die Bildung von Rubazonsäure ermöglicht. Dies geschieht durch Eliminierung von $-N(CH_3)_2$ aus einem Pyramidonmolekül. Als Nebenwirkung von Pyramidon^(R) wurde 1934 durch MADISON und SQUIER (156) Agranulocytose festgestellt. DAUSSET (156) und seine Mitarbeiter wiesen 1964 nach, daß der Benzolring des Pyramidon^(R) aufgrund seiner Struktur- und Gruppenspezifität für die genannte Nebenwirkung verantwortlich ist.

Melubrin^(R) und Novalgin^(R), schwefelhaltige Derivate von Pyramidon^(R), werden in gleicher Weise wie Pyramidon^(R) abgebaut. Sie werden teils dealkyliert zu 4-Aminoantipyrin, teils als unveränderte Produkte ausgeschieden und teilweise acetyliert (WILLIAMS, 156).

Nebenwirkungen von Pyramidon

Agranulocytose ist als Nebenwirkung von Pyramidon[®] schon seit langem bekannt. Makulöse oder fixe Exantheme sind ebenfalls bekannte Nebenwirkungen von Pyramidon[®]. Von den zahlreichen diesbezüglichen Veröffentlichungen seien die von STÜTTGEN und IPPEN (140) sowie von HALPERN (61) erwähnt.

GOODMAN und GILMAN (52) schließen nicht aus, daß die Entstehung von Herpes labialis und Angioödem durch Pyramidon[®] bei sensibilisierten Patienten begünstigt sein könnte.

ROSCIOLI (127) stellte bei einem 8-jährigen Patienten nach Einnahme von Pyramidon[®] folgendes fest: bei der Einlieferung ins Krankenhaus hatte der Patient scharlachartige Hautveränderungen. Am ganzen Körper, speziell am Hals und an den proximalen Gliederanteilen befanden sich 4 cm Ø betragende ödematöse Erytheme. Bei weiterer Untersuchung ergab sich eine Desepithelisierung der Zunge und des Pharyngealraumes mit stark entzündetem Rachen. Der Epicutantest mit einer 1 %igen 0,05 ml Lösung von Natriumphenyldimethylpyrazolonmethylaminomethansulfonat[®] fiel positiv aus. In den nächsten Tagen wurde 0,1 g Pyramidon per os gegeben. Nach etwa 12 Stunden traten starke Kopfschmerzen, Übelkeit, Fieber 40 ° C und ein makulo-papulöses Exanthem mit Desquamation am ganzen Körper auf. Das Fieber hielt 48 Stunden an, während die Erscheinungen auf der Haut einige Tage dauerten.

Von HALPERN, HOLTZER, LIACOPOULOS und MEYER (61) wurde ein 46-jähriger Mann untersucht, der ohnmächtig eingeliefert worden war. Die Anamnese bestätigte, daß der Patient Optalidon Supp.[®] zu sich genommen hatte, um Schmerzen zu beseitigen. Der Patient wurde zunächst als Epileptiker bezeichnet, aber aufgrund der EEG Ergebnisse kam man davon ab. Ein Provokationstest mit

0,5 g Pyramidon[®] per os ergab nach 8 Minuten ein urtikarielles Exanthem im Gesicht und an den Händen mit anaphylaktischem Schock. Der Epicutantest mit Pyramidon[®] war positiv.

In weiteren Untersuchungen haben HALPERN, HOLTZER, LIACOPOULOS und MEYER (61) versucht, die Art der Ak bei Pyramidonexanthemen festzustellen. Sie verwendeten die Papierelektrophorese-methode nach GRASSMANN und HANNIG (61). Die Anregung dazu ging von verschiedenen Arbeiten von SHERMAN und SEEBOHM, COOKE, CANN und LOVELESS, SETON (61) aus. Von einem Patienten wurde Serum gewonnen und elektrophoretisch nach GRASSMANN und HANNIG untersucht. Jeweils 0,1 ml der so gewonnenen 11 Fraktionen wurde intradermal injiziert. Jede der untersuchten Personen bekam nach 24 Stunden Pyramidon[®] per os. Das Blut wurde untersucht, und die Ergebnisse bestätigten, daß die gesuchten Ak mit den Globulinfraktionen β_2 - γ_1 - γ_2 wandern und zwar ähnlich wie die Pollen-Reagine (siehe Tabelle S.29).

Es gibt folgende Möglichkeiten die Ak bei Exanthemen nachzuweisen: der Präzipitationstest, Agglutinationstest, KBR, Trombocyten in vitro Test, Lymphoblastentransformationstest und die nephelometrische Testmethode.

Mit Hilfe der quantitativen KBR im Tierversuch konnten die Autoren HARTL und PUXEDDU (68) bei gegen 4-aminophenazon sensibilisierten Kaninchen Antikörper gegen 4-aminophenazon, Pyramidon und Antipyrin nachweisen.

EHRMANN und LINDEMAIR (36) konnten bei 10 von ihnen untersuchten Patienten die Ak in vitro nachweisen. Sie verwendeten die von Hecht-Jaffé modifizierte KBR. Bei diesen 10 Patienten, die unter medikamentösem-toxischem Exanthem durch Dimethylamidoantipyrin und Dimapyrin (Dimethylaminophenazon) litten, er-

hielten die Autoren in 9 Fällen positive Ergebnisse.

STÜTTGEN und IPPEN (siehe Tabelle S. 30) bestätigten, daß am häufigsten vom Pyramidon[®] urtikarielle Exantheme verursacht werden. Die Autoren zählten auch multiforme und haemorrhagische Exantheme zu diesen Nebenwirkungen, obwohl diese nicht so häufig auftreten.

Bei 13 von insgesamt 68 stationär behandelten Patienten stellte LINDEMAYR (94) durch Pyramidon[®] hervorgerufene multiforme Exantheme fest. Ferner gibt LINDEMAYR (siehe Tabelle S. 41) folgende Nebenwirkungen von Pyramidon[®] und Pyrazolderivaten an :

urtikarielle, fixe, purpurische, scarlatiniforme, morbiliforme, rubeoliforme Exantheme sowie das Stevens-Johnson-Syndrom (Erythema exsudativum multiforme).

SCHUPPLI (134) berichtet über eine 65-jährige Patientin mit Pyramidonüberempfindlichkeit. Die Patientin wurde wegen eines papulösen Exanthems an den Unterschenkeln nach Einnahme von Pyramidon[®] eingeliefert. Klinisch wurde der Fall zuerst als Morbus Kaposi diagnostiziert. Der Epicutantest mit Pyramidon[®] war positiv. Nach Schmerzmittelkarenz trat Abheilung ein. Nach wiederholter Verabreichung von Schmerzmitteln in Form von Cibalgin[®] (0,22 g Aminophenazon + 0,03 g Diallylbarbitursäure) traten Fieber von 39 ° C, Leucocytschwund im peripheren Blut sowie erneute Exantheme auf.

MAYR (102) berichtet über urtikarielle Exantheme durch Pyramidoneinnahme und äußert die Meinung, daß die Nebenwirkungen von Pyramidon[®] im Vergleich zum Antipyrin[®] als harmlos anzusehen seien.

Eine Luminal[®] Vorsensibilisierung verursachte bei einem Patienten, den BOTHE (102) behandelte, nach 0,1 g Pyramidon[®] das Auftreten von scarlatinösen Exanthenen mit Blasen an den Händen.

Ein weiterer Bericht über Pyramidonexantheme stammt von RICHT (102). Bei einem Patienten trat nach 4-tägigem Pyramidongebrauch Schwellung der Unterlippe mit starkem Pruritus und ein makulopapulöses und urtikarielles Exanthem mit Petechien, das sich über den Stamm und das Gesicht ausbreitete, auf.

TAUSSIG (142) berichtet über einen Patienten, der über Jahre hinweg gute Pyramidonverträglichkeit aufwies. Nach kurzer Unterbrechung der Tabletteneinnahme, nahm er eine Tablette Pyramidon[®]. Er bekam Urtikaria. Wenige Wochen später wiederholte sich der gleiche Vorgang. Nach etwa 3-monatiger Pause nahm der Patient wieder eine Tablette Pyramidon[®]. Wenige Minuten danach bekam der Patient einen heftigen urtikariellen Schub an den oberen Extremitäten mit Lippenödem.

BÖHM (102) schrieb über ein generalisiertes Pyramidonexanthem, das er zu den fixen Exanthenen zählte, weil es nach Abklingen der Erscheinungen unter Fieber zu wiederholten Hauteruptionen an der alten Stelle kam.

Nach Mischpräparaten, in denen Pyramidon[®] als Komponente enthalten ist, zeigen sich ebenfalls Exantheme. In solchen Fällen tritt das Exanthem Stunden bis wenige Tage nach der Einnahme auf, aber nicht später als 24 Stunden. Die Zwischenzeit wird erheblich kürzer bei wiederholter Einnahme solcher Präparate und dadurch auch der schnellere Auftritt von Exanthenen. Das fixe Exanthem manifestiert sich schon nach wenigen Minuten. Bevorzugter Sitz des kleinfleckigen Pyramidonexanthems sind die Übergangsstellen von Haut zur Schleimhaut (Lippen, Mundhöhle und Genitalien).

Am männlichen Genitale zeigt sich oft eine Balanitis. Das urtikarielle Exanthem weist oft ein Quinckeödem an den Lippen und im Bereich der Augenlider auf. Das Bild des Erythema exsudativum multiforme wird besonders an Handrücken, Fußrücken, Knien, Ellenbogen, Lippen und in der Mundhöhle beobachtet (MAYR, 102).

Auch MEYLER (104) beschrieb in seinem Buch Hauteruptionen durch Pyramidon ^(R). Ein Kombinationspräparat, in dem Pyramidon ^(R) enthalten war, verursachte makulo-papulöse Exantheme an den Beinen und am Stamm eines Patienten. Fieber hat MEYLER bei dem Patienten nicht beobachtet. Histologische Untersuchungen ergaben eine Beteiligung der Arteriolen und eine Zellinfiltration in dem betreffenden Bezirk. Die Zellen waren hauptsächlich eosinophile Leucocyten.

Nebenwirkungen von Pyramidon

Autor	Fälle	Dosis	Art der Nebenwirkung	Körperstelle
Richert 1950	1		Ödem Pruritus Erythem-papulös-urtikariell- Exanthem Petechien	Unterlippe Stamm u. Gesicht
Böhm 1950	1		Fixes Exanthem Urtikarielles Exanthem	
Mayr 1950	1 1		Urtikarielles Exanthem Urtikarielles Exanthem Ödem	Obere Extremitäten Lippen
Bothe 1950	1	0,1g	Bullöses Exanthem	Hände
Schuppli 1957	1		Nodöses Exanthem Fixes Exanthem	Unterschenkel
Halpern 1958	1 15		Urtikarielles Exanthem Pruritus Urtikarielles Exanthem Vasculitis	Gesicht, Hände

Nebenwirkungen von Pyramiden			
Autor	Fälle	Dosis	Art der Nebenwirkung
Lindemayr 1959	13		Körperstelle
			Multiformes Exanthem Erythema exsud. multiforme
Roscioli 1967	1	0,1g	Ganzer Körper speziell, Hals Glieder Zunge Pharyngealraum
Meyler 1963	1		Beine u. Stamm
			Papulo-makulöses Exanthem

Patient	Pyramidon Dosis	Sensibilisierungsdosis			Ergebnisse	
		Serum von mit Pyramidon sens. Patienten.	Serum von nicht sens. Patienten	Serum von nicht sens. Patienten	Serum von mit Pyramidon sens. Patienten.	Serum von nicht sens. Patienten.
1	0,5g per os	0,1ml intradermal	0,1 ml		Lokales Ödem Rötung, Juckreiz nach 15 min Positiv	Negativ
2	0,5g per os	0,1ml	0,1ml		Lokales Ödem Rötung, Juckreiz nach 30 min Positiv	Negativ
3	2 x 0,5g per os. Nach 24 Std Sensibilisierung mit 0,2 ml. Weiteren 1g per os		0,2ml		Lokales Ödem Rötung, Juckreiz nach 5-6 min. Positiv	Negativ
4	0,25g im				Lokales Ödem Rötung nach 20 min. Positiv	Negativ
5	0,2 ml. intradermal				Negativ	Negativ
6	1g per os	0,2 ml.	0,2 ml		Positiv	Positiv

UNTERSUCHUNGEN von HALPERN et. al. 1958

Antikörperart bei PYRAMIDON durch vorausgegangene Sensibilisierung d. Serum. Patienten nahmen PYRAMIDON per os. Nach 24 Std:

Fraktion Nummer	Proteine	Ergebnisse
5, 6, 7	Albumin	-
8	Globulin γ	-
9	Globulin β_1	-
10	Glob. $\beta_2 + \gamma_1$	++++
11	$\gamma_1 + \gamma_2$	++

Aus Allergy to Pyrazolone Derivatives (Amidopyrine) with evidence of a Reagine Type Antibody. HALPERN et. al.

Exantheme

Arzneimittel	Urtikarielle	Multiforme	Haemorrh.	Fix
Barbitursäure derivate	+	++	++	+
Antipyrin	+	+	+	+++
Pyramidon	++	+	+	
Butazolidin	+	+	+	
Irgapyrin	+	+	+	

G. Stüllgen, H. Ippen Allergie u. Haut
Allergie u. Asthmaforsch. Bd. 5
Barth Leipzig 1969.

Arzneimittlexantheme (LINDEMAYR)

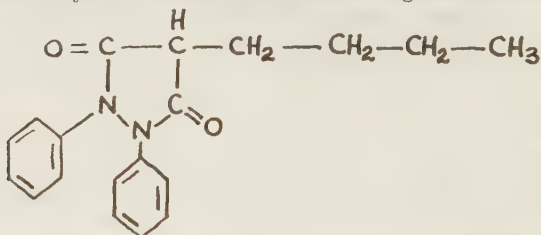
Krankheitsbild	Gesamtzahl der an der Klinik stationär behandelten Fälle	Medikamente als Ursache festgestellt	Nicht durch Medikamente bedingt	Am häufigsten
Multiforme Exantheme	68	13	15	Pyramidon Luminal
Quincke Ödem	12	1	11	Irgapyrin

Phenylbutazongruppe

Die Phenylbutazongruppe ist im Handel u. a. durch Arthrizon[®], Artrizin[®], Butadion[®], Butalidon[®], Butapirazol[®], Butazolidin[®], Butidiona[®], Butylpyridin[®], Buzon[®], Diozol[®], Ecobutazone[®], Fenilbutina[®], Reudo[®], Reumazol[®], Ticinil[®] vertreten.

Außerdem sind folgende Kombinationspräparate im Handel vorhanden: Anturan[®], Chebutan[®], Cinnofuradion[®], Irgapyrin[®], Oxazolidin[®], Siobutazone[®], Tanderil[®], Visubutina[®] u. a.

Die Substanz 4-n-butyl-3:5-dioxo-1:2-diphenylpyrazolidin (Butazolidin[®]) ist ein Pyrazolonderivat und weist folgende Struktur auf:



Rheumatische Erkrankungen sind die Hauptindikation für die Anwendung von Butazolidin[®]. Es ist nicht als Analgetikum oder Antipyretikum zu betrachten. Per os ist Butazolidin[®] wirksam und wird im Magen-Darm-Kanal resorbiert. Im Blut bindet Butazolidin[®] sich an Plasmaeiweiße und erreicht nach etwa 2 Stunden den maximalen Blutspiegel. Butazolidin[®] wird in der Leber abgebaut und durch die Nieren ausgeschieden. Die Abbaugeschwindigkeit beträgt etwa 20 % pro Tag. Diese Angabe ist nur beim Menschen als spezifisch zu bezeichnen. Butazolidin[®] beeinträchtigt die Wasser-, Chlor- und Natriumausscheidung (WILLIAMS, 156).

Zwei Abbauprodukte sind bekannt. Das erste ist ein Phenol. An der Para-Position des Benzolringes befindet sich eine Hydroxylgruppe. Die Ausscheidungsprodukte haben einen 3 %-igen Phenolanteil. Dieses Phenol ist besonders stabil. Es erreicht den Halbwert inner-

halb von zwei Tagen und wirkt entzündungshemmend, ist jedoch viermal toxischer als Butazolidin[®] selbst. Das zweite Abbauprodukt ist ein (ω - 1)-Oxydationsprodukt der Butylseitenketten des Phenylbutazon, welches etwa 5 % der Butazolidindosis beträgt und in größeren Mengen ausgeschieden wird. Es ist ein labiler, optisch aktiver sekundär Alkohol und hat im Gegensatz zu Phenol eine Halbwertszeit von nur 10 Stunden im menschlichen Körper (BURNS, 22).

Uricosurische Wirkung ist nicht die Eigenschaft von Butazolidin[®], sondern von Produkten wie z. B. (4-(phenylthioäthyl)-1:2-diphenyl-3:5-pyrazolidinedione) G - 25671.

BURNS (22) bestätigte den uricosurischen Effekt als Eigenschaft des Schwefel-oxyd-Abbauproduktes der verwandten Produkte des Butazolidin[®].

Nebenwirkungen von Butazolidin[®]

1946 wurde in der Firma J. R. Geigy, Basel, Schweiz, das Präparat Butazolidin[®] entwickelt und hat seitdem einen bedeutsamen Teil zur medizinischen Therapie beigetragen. Butazolidin[®] nimmt u. a. die erste Position bei der Behandlung des Rheumatischen Formenkreises ein. Eine Vielzahl von Nebenwirkungen (Übelkeit, Brechreiz, Völlegefühl, Appetitlosigkeit, Schmerzen im Epigastrium, Dyspepsie und Magen-Darm-Blutungen u. a.) ist bekannt.

Im folgenden soll versucht werden, Nebenwirkungen in Form von Exanthemen zu schildern. Dabei werden zunächst Einzelergebnisse verschiedener Autoren vorgestellt, die es später zu systematisieren gilt.

MEYLER (104) bestätigt das Vorkommen von Urtikaria und generalisierter Dermatitis als Nebenwirkung von Butazolidin[®]. Außer den obengenannten Nebenwirkungen schildert er seine Beobachtungen bei Patienten in folgendem Bericht: ein Patient, der Butazolidin[®] zu sich nahm, bekam sowohl Erythrodermie, Alopecia, Stomatitis, Conjunctivitis als auch Agranulocytosis. Über die Dosis und den Zeitfaktor, in dem das passierte, gab der Autor keine Information. Ein zweiter Patient bekam Erythema exsudativum mit nekrotischen Ulcera auf der Haut. Ein dritter Patient bekam ein fixes Exanthem mit Stomatitis und auch eine Conjunctivitis, Haarverlust und zerbrechliche Fingernägel waren weitere Kennzeichen. Nach Butazolidinkarenz kamen die Haare wieder, aber auf der Cornea und den Conjunctiven blieben permanente Narben. Eine Patientin, die schon unter Psoriasis exsudativa litt, erhielt Tomanol[®] als Analgetikum. Nach etwa 4 Wochen litt die Patientin unter Pruritus. Die ganze Haut zeigte großflächige Rötungen, die Lippen waren zyanotisch und ödematös. Die Rötungen waren intensiver im Gesicht, am Stamm, an den Armen und an den distalen Unterschenkeln. Die Handteller

und Fußsohlen zeigten ein flammendrotes und ödematöses Bild. Ablösung der Epidermis am Stamm, schuppende Herde in der Analfalte, Streck- und Beugeseiten der Beine, Ellenbogen, der linken Achselfalte und am Kapillitium waren weitere Kennzeichen. Der Epicutantest mit Wolfapyrin[®] (Phenylbutazon-Aminophenazon) war positiv. STILLER (139) glaubte an Vorsensibilisierung der Patientin durch die enorme Dosis Prednison, die die Patientin für die Psoriasis genommen hatte.

STÜTTGEN und IPPEN (140) sahen in Butazolidin[®] die Ursache für urtikarielle, multiforme und haemorrhagische Exantheme, ohne jedoch nähere Angaben darüber zu machen.

Die Untersuchung von LINDEMAYR (siehe Tabelle S. 41) unterstützt das Ergebnis von STÜTTGEN und IPPEN und nennt Purpura, Erythema exsudativum multifforme (Stevens-Johnson-Syndrome), scarlatiniforme, morbiliforme und rubeoliforme Exantheme als Nebenwirkungen.

SMIDA (138) berichtet über einen 2-jährigen Jungen, der 10 Ketazon[®] (Ketophenylbutazon) Dragées auf einmal zu sich genommen hatte. Es folgten akute Vergiftungssymptome mit toxischem Nierenschaden und allergischem Exanthem, das sich auf der Haut manifestierte. Der Junge begann ungefähr 7 Stunden nach der Einnahme des Präparates zu erbrechen, dann kam es zu wiederholtem Erbrechen. Etwa 15 Stunden danach begann sich auf dem Rücken des Kindes ein diskretes, makulöses Exanthem zu bilden. Fieber war nicht vorhanden. Die Vergiftung mit Ketazon[®] wurde bestätigt durch die Untersuchung des Urins, in dem sich Ketazonmetaboliten befanden. Das Exanthem verschwand vorübergehend, und es erschien ein Subikterus auf der Haut. Es folgten Vergrößerung der Leber, Juckreiz und Bauchschmerzen. Gleichzeitig erschien ein generalisiertes Exanthem auf dem ganzen Körper und im Gesicht. Weitere

Tage danach ging der Ikterus allmählich zurück, auch das Exanthem verschwand.

Zu den erwähnten Vergiftungserscheinungen kommt es meistens bei kleinen Kindern (15 Monate - 6 Jahre), die das Präparat zufällig einnehmen. Bei frühzeitiger Entdeckung verläuft die Prognose günstig. Der Schaden an der Leber und den Nieren sowie das Exanthem sind durch entsprechende Behandlung reversibel.

Nach eigener Beobachtung berichtet SCHULZ (131) über eine 52-jährige Patientin, die bereits ein Butazolidin-Exanthem gehabt hatte. Die Patientin erhielt wegen Ischiasbeschwerden 6 Tabletten und eine Injektion von Irgapyrin[®]. Das Exanthem trat nach einem Tag auf. Es wurde schnell zu einer generalisierten Erythrodermie konfluiert. Die Patientin befand sich in einem schwerkranken Zustand. Fieber von 39 ° C wurde registriert. Der Epicutantest mit 0,01 % -iger Phenylbutazonlösung ergab eine positive Reaktion.

Nebenwirkungen von Butazolidin[®] mit vasculärer Beteiligung teilte WALTHER (150) in seinem 1964 gehaltenen Vortrag mit : ein 48-jähriger Kranker bekam wenige Stunden nach Irgapyrineinnahme ein roseolaartiges, petechiales Exanthem zunächst an den unteren Extremitäten und später auf dem ganzen Körper. Nach etwa 5 Tagen änderte sich die Hautreaktion im Fußbereich mehr zu haemorrhagischen und nekrotischen Formen. Eine medikamentöse Sensibilisierung auf der Basis allergisch-hyperergischen Vasculitis wurde behauptet.

Ein 40-jähriger Patient bekam nach Butazolidineinnahme flohstichartige Blutungen am ganzen Körper, und eine 50-jährige Frau, von der WALTHER (150) berichtet, zeigte ein papulöses, generalisiertes Exanthem auf dem ganzen Körper.

RECHENBERG (149) hat den Versuch unternommen, die minimale

Nebenwirkung von Butazolidin[®] herauszustellen. In seinem Buch mußte er jedoch angeben, daß Urtikaria als typische Nebenwirkung von Butazolidin[®] anzusehen ist.

KUZELL (88) untersuchte 800 Patienten. Davon zeigten 457 toxische Wirkungen, darunter auch andere Fälle von Exanthem (siehe Tabelle S. 58). Bei 121 Patienten, etwa 15 % der Gesamtzahl, mußte die Behandlung wegen ernster Gefahr abgebrochen werden. Die Ergebnisse von KUZELL deuten darauf hin, daß Frauen am meisten von Nebenwirkungen betroffen sind. Nebenwirkungen traten bei 43 % der Frauen und 29 % der Männer auf. Aus dieser Gesamtheit war bei 12 - 18 % Abbruch der Behandlung erforderlich.

Nebenwirkungen von Butazolidin

Autor	Fälle	Dosis	Art der Nebenwirkung	Körperstelle
Meyler 1963	1		Erythrodermie Alopecia Stomatitis Conjunctivitis	
	2		Erythema exsudativa mit nekrotischen ulcera der Haut	
	1		Fixes Exanthem Stomatitis Conjunctivitis Haarverlust	
Schultz 1964	1		General. Erythrodermie	
Walther 1964	1		Roseola-petechiales Exanthem	Untere Extremitäten u. später ganzer Körper
			Haemorrhagie Nekrose	Fußbereich nach 5 Tagen
	1		Petechien	Ganzer Körper

Nebenwirkungen von Butazolidin				
Autor	Fälle	Dosis	Art der Nebenwirkung	Körperstelle
Walther 1964	1		Papulöses-General. Exanthem	Ganzer Körper
Stiller 1967	1		Pruritus General. Erythem	Gesicht Stamm Arme Unterschenkel Handteller Fußsohlen Lippen
			Ödem Cyanose Schuppung u. Ablösung der Epidermis	Stamm Analfalte Streck u. Beugeseite d. Beine Ellenbogen Linke Achselfalte Kapillitium

Nebenwirkungen von Butazolidin				
Autor	Fälle	Dosis	Art der Nebenwirkung	Körperstelle
Stüttgen u. Ippen 1969	1		Urtikarielles Exanthem Multiformes Exanthem Haemorrh. Exanthem	
Smida 1969	1	10 Drag.	Exanthem Subikterus Pruritus	Rücken u. Körper allgemein

Pyrazolongruppe

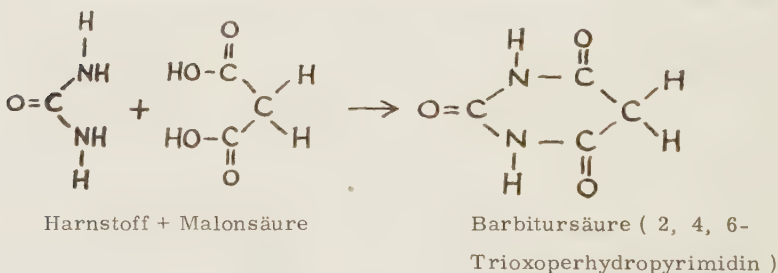
	Antipyrin	Pyramidon	Butazolidin
Erythema nodosum			+
Dermatitis herpetiformis bullöse Exantheme	+		+
Dermatitis Erythrodermie			+
Pruritus		+	+
Urtikaria	++	++	+
Purpura	+	+	+
Fixe Exantheme	++	+	
Erythema exsudat. multiforme	+	+	+
Exantheme scarlatinif. morbilif. rubeolif.	+	+	+

Häufigste Hauterscheinungen durch obengenannte Medikamente nach LINDEMAYR 1959

B 2 Barbitursäuregruppe

Während seiner Assistenz-Zeit bei KEKULE gelang es ADOLF von BAYER, 1864 Barbitursäure herzustellen. Barbitursäure, ein Harnstoffderivat, kann als Kondensationsprodukt von Harnstoff und Malonsäure aufgefaßt und synthetisiert werden. 1903 konnten FISCHER und MERING das erste Barbitursäurederivat VERONAL[®] (Diäthylbarbitursäure) in der Medizin anwenden. Danach folgte LUMINAL[®] (Phenobarbitursäure) als weiteres Derivat durch LOEWE und IMPENS 1912 entwickelt.

Seit der Entdeckung von Barbitursäure sind mehrere Derivate bekannt geworden. Sie entstehen durch Ersetzung der zwei H-Atome an Position 5 durch ein Akyl oder eine Arylgruppe. Die schneller und stärker wirkenden Derivate Hexobarbital und Methylphenobarbital werden durch Substitution des N-Atoms an Position 3 hergestellt.



In der Therapie werden die Barbiturate wegen der Hemmung des ZNS antikonvulsivisch und antiepileptisch gebraucht, wobei der gewünschte sedative, hypnotische oder narkotische Effekt zustandekommt. Zum bekanntesten Anwendungsgebiet gehören die Beseitigung von Schlaflosigkeit und die Sedation. Bei Selbstmordversuchen und bei Süchtigkeit sind auch Barbiturate häufig verwendete Medikamente.

Die Barbiturate werden im Magen-Darm-Kanal gut resorbiert. Sie

binden sich an Eiweiß und passieren die Placenta. Im Fötalblut erreichen sie in wenigen Stunden die Konzentration, die der im mütterlichen Blut entspricht. Die Verteilung im Körper hängt von der Lipoidaffinität und Art der Derivate ab. Die Elimination aus dem Körper geschieht durch Abbau und renale Ausscheidung. Barbital wird fast unverändert ausgeschieden. Der Umbau findet in der Leber statt, wobei die Derivate verschiedene Prozesse durchlaufen: Oxydation und Desalkylierung in Position 5, Verlust der Alkylreste von Stickstoff, hydrolytische Spaltung des gesamten Ringes oder Disulfurierung. Nach wiederholter Einnahme werden die Barbiturate schneller abgebaut, wobei der Körper nach mehr Dosis verlangt. Dies erklärt auch die Situation bei Süchtigen, die immer mehr Tabletten verlangen. Die Entgiftungsgeschwindigkeit hängt von der Art der Derivate ab. So wird Phenobarbital nur zu 20 % pro Tag, Hexobarbital dagegen in Stunden vollständig abgebaut.

Im Handel sind die Präparate Evipan[®], Luminal[®], Medinal[®], Medomin[®], Nembutal[®], Neodorm[®], Numal[®], Pernocton[®], Phandorm[®], Phenaemal[®], Prominal[®], Veronal[®] u. a. vertreten.

Die Barbitursäure verursacht als Nebenwirkung u. a. Hautödeme, Euphorie, Blutbildveränderungen, Exantheme. Die letztgenannte Nebenwirkung wird hier besonders behandelt. Nach MAYR (102) variieren die Exantheme je nach Präparat. Es kommen auch Fälle vor, in denen zwei Präparate gemeinsam Exantheme verursachen können. VILLARET (147) beobachtete vier Fälle, bei denen zwei verschiedene Derivate der Barbitursäure am Kreuzbein zu Ulcerationen und purpurischen Exanthenen führten.

Die Barbitursäureexantheme sind vielseitig. Die Hauterscheinungen werden manchmal durch starken Juckreiz begleitet und führen am häufigsten zu morbiliformen oder scarlatiniformen Exanthenen.

Urtikarielle und fixe Exantheme, ebenso Mundschleimhautbeteiligung isoliert oder gemeinsam mit Befall der Haut werden von Mac KENNA (97), ORMSBY und MONTGOMERY (116) u. a. beschrieben.

Nach Barbiturateinnahme können auch bullöse Hauterscheinungen vorkommen, die nicht selten zusammen mit erythematösen Veränderungen unter dem Bilde des Erythema exsudativum multiforme (Stevens-Johnson-Syndrom) mit Befall der Haut, der angrenzenden Schleimhäute und der Conjunctiven auftreten. Es ist oft die Frage diskutiert worden HEINTZ (70), RÖCKL und SPANN (125), ob Barbiturate und andere Medikamente direkt die Hautveränderungen im Sinne des Erythema multiforme verursachen, oder ob sie nur einen unter mehreren Faktoren darstellen. Wiederholte Einnahme des Medikamentes nach Abheilung des Erythema exsudativum multiforme allein verursacht nämlich keine solchen Hautveränderungen (HEINTZ, 70).

Ätiologische und pathogenetische Schwierigkeiten tauchen oft auf bei dem Versuch, Lyell Syndrom gegen Arzneimittlexanthem und Stevens-Johnson-Syndrom abzugrenzen. Nach BURCKHARDT (70) unterscheiden sich Arzneimittlexantheme von dem klassischen Bild des Erythema exsudativum multiforme dadurch, daß die typische Korkardenform der Effloreszenzen mit Sitz an Beuge- und Streckseiten der Arme und Hände, im Nacken, an der Stirn und in der Knöchelgegend nicht erreicht wird. Charakteristisch für das Lyell Syndrom andererseits ist die Nekrolyse, die mit dem histo-pathologischen Vorgange einer Colliquationsnekrose und der Ablösung der Epidermis verbunden ist.

Der folgende Fall von RÖCKL und SPANN (125) kann das Bild von Lyell verdeutlichen:

Eine 51-jährige Patientin, die verschiedene Kinderkrankheiten ge-

habt hatte, bekam 1961 Angina pectoris und überstand sie. Sie nahm außer dem Mischpräparat Eusedon[®] (Triathanolaminhydrobromid, Strontiumlactat, Phenyl-dimethylpyrazolon-phenyläthylbarbiturat, Diäthylaminoäthylphenylbutyrat, Humul, Lupul, Viscum, Boldin) auch Tomanol[®] (Phenyl-dimethyl-isopropyl-aminopyrazolon, Di-phenyl-dioxobutyl-pyrazolidin), Abführmittel unbekannter Art und Gompyrid[®] (Athoxybenzamid, Chinin sulf., Dimethyl-aminoäthyl-methyl-benzhydryläther-hydrochlorid, Acid. ascorbin.). Es traten juckende Ausschläge auf der Haut und auch an den Schleimhäuten auf. Das Gesicht war geschwollen und hochrot. Das ganze Intergument der Haut einschließlich der Palmae und Plantae zeigte erbsengroße, geringgradig erhabene, rot bis dunkelrot gefärbte Flecken, die im Bereich des Bauches zu einer einheitlich geröteten Fläche mit zahlreichen, glasstecknadelkopfgroßen und eine gelbliche, wässrige Flüssigkeit enthaltenden Bläschen konfluieren. Die Augenlider waren gerötet und ödematös, die Lippen geschwollen. Sie zeigten Rhagaden und Krusten. Die Zunge und Mundschleimhaut waren von dicken gelben, übelriechenden, nur schwer abhebbaren Auflagerungen bedeckt. Bei ihrer Entfernung kam es zu Blutungen. Der Ausschlag fehlte an Rachenhinterwand und Tonsillen. Das Exanthem breitete sich mit zunehmender Bläschenbildung aus. Der Allgemeinzustand der Patientin verschlechterte sich, sie war berührungsempfindlich. Am Bauch, Händen und Füßen befanden sich handtellergröße Blasen. Die Epidermis löste sich in trockenen Fetzen. Unter der Epidermis sah die Haut wie rohes Fleisch aus. Die Patientin starb später.

Prognostisch läßt sich hinzufügen, daß das Lyell-Syndrom oft letal verläuft. Nach HEINTZ (70) liegt die Letalität um 50 %. Der eigentliche Entstehungsvorgang des Lyell-Syndroms ist noch nicht geklärt. Man diskutiert, ob es sich um eine toxische oder allergische Reaktion handelt. Manche Autoren glauben auch an vorausgegangene Sensibilisierung und an eine Infektion des Nase-Rachen-Raumes,

Gesamtzahl der Lyell-Fälle: 121 davon			
Medikamentengruppe	Fälle	Medikamentengruppe	Fälle
Pyrazolone		Barbiturate	
Phenylbutazon	5	Amylobarbitonesodium	2
Antipyrin	2	Phenobarbital	3
Treupel	3	Cibalgin	6
Irgapyrin	3	Dolviran	1
Tanderil	4		12
Butazolidin	4		
Methoxypyridazin	1		
Pyramidon	1		
Neopyrin	1		
Aminophenazon	1		
	25		

Aus REICH und VOGEL: Lyell - Syndrom 1969

die das Zustandekommen der eigenartigen Veränderung unterstützen (HEINTZ, 70, RÖCKL und SPANN, 125).

Das Lyell-Syndrom wird durch eine Vielzahl von Medikamenten hervorgerufen. In der Zusammenstellung von REICH und VOGEL (122) mit insgesamt 121 Lyell-Fällen aus der Weltliteratur finden sich 25 nach Pyrazolonen und 12 nach Barbituraten.

Mundschleimhautaffektionen durch Barbitursäurederivate werden von verschiedenen Autoren erwähnt (GIOSEFFI, 50, CHARGIN, 26, LANGENBACH, 90, VALLERY, 146, HOFFMANN, 72, WILE und BENSON, 155). Diese Erscheinungen treten nicht nur isoliert, sondern in Kombination mit anderen Exanthemen der Haut auf. Es können fleckige Rötungen, aphthenähnliche Eruptionen oder Bläschen auftreten. Es sind auch Fälle beobachtet worden, in denen es durch stärkere Exsudation zu Blutungen kam.

Fixe Exantheme durch Barbitursäurederivate haben oft ihre Lokalisation an der Streckseite der Extremitäten und in der Genitalgegend. Sie stellen sich als dunkelrote, scheibenförmige, begrenzte Erytheme dar und werden sich bei neuer Zufuhr des Medikamentes immer wieder an Ort und Stelle wiederholen. Fixe Exantheme heilen oft mit Pigmentation der Bezirke ab.

Röntgenstrahlenreaktionen der Haut können durch Einnahme von Barbituraten verstärkt werden (SUTTON und SUTTON, 141). UHLMANN (145) beschrieb einen solchen Fall, den er behandelte: Eine 45-jährige Patientin wurde wegen Uteruskarzinom bestrahlt. Nach der letzten Bestrahlung trat eine Röntgenreaktion zweiten Grades (Rötung, Schwellung, Blasenbildung, Abheilung mit Pigmentation) im Gebiet der Bestrahlungsfelder auf. Außerdem entwickelte sich am ganzen Körper ein scarlatiniformes Exanthem. Die zeitlich relativ spät und gleichzeitig mit der letzten Bestrahlung

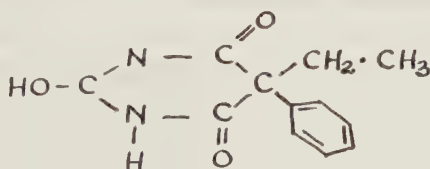
auf tretenden Hauterscheinungen an den Bestrahlungsfeldern sprechen im Zusammenhang mit der Entstehung des Exanthems und anamnestisch übermäßiger Medikation von Optalidon[®] (Isobutylallylbarbitursäure, Dimethylaminophenazon, Coffein) für eine Summationswirkung von Barbitursäurederivaten und Röntgenstrahlen. Die Absetzung des Optalidon[®] und Einnahme eines Abführmittels führte sowohl zu einer Abheilung des Exanthems als auch der Röntgenreaktion der Haut. Die Einwirkung des Optalidon[®] an den Hautgefäßen könnte den Röntgenstrahlenschaden beeinflußt haben.

Phenylbarbitursäure (Luminal[®])

Luminal[®], seit 1912 in der Medizin bekannt, ist auch heute noch ein beliebtes Medikament. Es wird bevorzugt bei Medikationen, bei denen ein lang wirkender hypnotischer und sedativer Effekt erwünscht ist. Nach JACKSON (76) wird Luminal[®] auch angewendet bei chronischer Nervenerschöpfung, Schlaflosigkeit, toxischem Kropf, während der Schwangerschaft, bei verschiedenen Psychosen und bei Epilepsie. Im Fall von Schlaflosigkeit hat sich Luminal[®] wegen der Nachwirkung und Kumulation nicht bewährt. Wenn andere Präparate nicht vorhanden sind, dann kann Luminal[®] in kleineren Dosen als Schlafmittel gegeben werden (GOODMAN und GILMAN, 52).

Luminal[®] ist auch in verschiedenen analgetischen Mischpräparaten enthalten. In Kombination mit Analgetika kann Luminal[®] den schmerzstillenden Effekt verstärken. Es ist jedoch nicht als Schmerzmittel anzusehen.

Phenylbarbitursäure, auch Phenobarbital genannt, weist folgende Struktur auf:



Nebenwirkungen von Phenobarbital

In zahlreichen Veröffentlichungen über Luminal[®] ist von Überempfindlichkeit der Haut als Reaktion auf dieses Präparat die Rede. Diese Überempfindlichkeitserscheinungen der Haut sind meistens scarlatiniforme, morbiliforme, generalisierte und bullöse Exantheme (LINDEMAYR, 94, RODRIGUEZ, 123, POOLE, 120, CHAVANY und VANNIER, 27, COLE, 31, HALBERG, 59, BINKLEY, 9, WEIDEMANN, 152 und v. a.).

Auch Kombinationsformen der Exantheme werden beobachtet. Es sind auch Fälle bekannt geworden (JONTOFSOHN, 79, MATRAS und MAYR, 102), in denen die Hauterscheinungen gelegentlich als Geschwüre an verschiedenen Körperteilen auftreten. Meistens folgen sie dem Auftreten großer Blasen und erinnern in Sitz und Aussehen an akute Dekubitalgeschwüre. Als Prädilektionsstelle dienen meistens diejenigen Körperteile, die Druck ausgesetzt werden (Steißbein, Außenflächen der Oberschenkel, Gesäß und Fußsohlen). Die Begleiterscheinungen waren tief infiltrierte Ulcerationen an den Fuß- und Zehenrücken und Handgelenken.

Von bemerkenswerten Kasuistiken sind folgende zu nennen:

Ein 3-jähriges Mädchen, das vorher Masern hatte, bekam wegen Keuchhusten Luminaltabletten. Das Kind erhielt 12 Tage lang 4-mal täglich eine Tablette, also 0,06 g Luminal[®] pro die. Am 13. Tag trat bei 39 ° C Fieber ein scarlatiniformes Exanthem auf, das der behandelnde Arzt für Scarlatina hielt, und es wurde deshalb 10 cm³ Scarlastreptoserin gegeben. Danach wurde das Kind an WEIDEMANN (152) überwiesen. Das Exanthem breitete sich über den ganzen Körper aus und wurde später ausgesprochen morbiliform. Später entwickelten sich Schleimhauterscheinungen, Conjunctivitis und Pharyngitis. Das Exanthem heilte mit großlamellöser Schuppung. Nach 6 1/2 Monaten bestanden noch die Reste des Exanthems als blaß-

bräunliche Pigmentflecken. Intracutane Injektion von Luminallösung war negativ. Die Disposition des Kindes konnte das wechselhafte Exanthem unterstützt haben. Der Übergang von scarlatiniformem zu generalisiertem und dann zu morbiliformem Exanthem ist bei Barbitursäurederivaten bekannt. Die Beteiligung der Mundhöhle wurde hier vom Autor nicht angegeben, obwohl sie bei Scharlach üblich ist. Die durch Barbiturate hervorgerufene Veränderung der Mundschleimhaut äußert sich in fleckförmiger Rötung oder in aphthenähnlichen Eruptionen. Diese Erscheinungen sind oft mit Blutungen verbunden. Ein bullöses Exanthem in der Mundhöhle nach 0,03 g Luminaleinnahme beobachtete HOFFMANN (70) bei einem Patienten. Das Exanthem hinterließ schmerzhafte Erosionen an der Haut. Als der Patient Aspirin[®] einnahm, wurde ein urtikarielles Exanthem festgestellt. Ein bullöses Exanthem der Mundschleimhaut wurde von WILE und BENSON (155), HAMILTON (62), CHARGIN (26) u.a. beobachtet.

GIOSEFFI (50) berichtet über einen 73-jährigen Patienten, der wegen Angina pectoris Medikamente, darunter Luminal[®], abends 0,1 - 0,2 g bekam. Eines Tages trat ein Exanthem in der Mundhöhle auf. Beteiligt waren Mundschleimhaut, Lippen, Zunge und Zahnfleisch, die aphthenähnliche Plaques aufwiesen. Das Exanthem verschwand im Laufe des Tages. Am nächsten Tage wiederholte sich das gleiche Bild. Der Patient bekam subfebrile Temperatur und dazu ovale oder runde, leicht erhabene, rote Flecken, einzelstehend oder zusammenfließend an der dorsalen Fläche der Extremitäten, den Anogenitalenfalten, dem Präputium, dem Conjunctivalrand der Augenlider. Dieses Exanthem bedeckte sich allmählich mit stark haftenden Schuppen. Die Eruptionen blieben unverändert monatelang immer an gleicher Stelle trotz Therapie. Heilung konnte erzielt werden nach Absetzung der Luminalmedikation. Die Verhinderung von Angina pectoris Anfällen könnte durch die lange Verweildauer

des Phenobarbitals im Organismus bedingt sein (NETTER, 114).

Ein fixes Exanthem nach wiederholter Einnahme von Barbitursäurederivaten haben die Autoren LINDEMAYR (94), HALBERG (59), PETERMAN (118), SCOMAZZONI (136), ORMSBY (116), Mac KENNA (97), CERUTTI (25), CUMMER (34), OREO (115), SUTTON und SUTTON (141) beschrieben.

Erwähnenswert ist ein Fall von BINKLEY (9), der zeigt, wie in Ausnahmefällen die Pigmentation nach fixem Exanthem aussehen kann:

Der Autor bekam einen 43-jährigen Mann, der durch Luminaleinnahme ein generalisiertes scharlachartiges Exanthem am ganzen Körper hatte, zur Behandlung. Das Exanthem verschwand nach einigen Tagen. Der Patient bekam danach in Folge eines Irrtums noch zweimal dasselbe Präparat und jedesmal eine schwere Dermatitis. Nach der zweiten Dosis Luminal[®] zeigte sich beim Patienten Pigmentation, die sich nach der dritten zu einer starken Hautverfärbung ähnlich einer Argyria oder einer Addisonschen Krankheit entwickelte. Der Patient sah wie ein Afrikaner aus. Eine solche Hyperpigmentation ist nicht häufig zu treffen.

CHARGIN (26) behandelte eine 22-jährige Patientin, die seit ihrer Kindheit wegen Epilepsie Brompräparate ohne Schaden zu sich genommen hatte. Sie wechselte das Präparat und nahm Luminal[®] für 2 Jahre. In den letzten Monaten, bevor sie zur Behandlung kam, nahm sie dreimal täglich 0,14 g Luminal[®]. Sie bekam Mundschleimhautveränderungen in Form von fötidem Geruch, starker Salivation und einer ödematösen Schwellung der Zunge. Die Oberfläche der Mundschleimhaut war uneben und teilweise vom Epithel entblößt. Am Gaumen befanden sich Stellen mit roten und grauen, granulationsähnlichen Bildungen, Blasen und erythematösen Herden. Nach Ab-

setzung des Luminal[®] erfolgte Besserung und Heilung. Als Luminal[®] wieder verabreicht wurde, kam es zu den früheren Erscheinungen an der Mundschleimhaut.

In einem Fall von Selbstmordversuch mit Luminal[®] stellten CUMMER und LA ROCCE (34) Ulceration der Sacralgegend und später keloidige Narbenbildung fest. Der Patient, ein 21-jähriger Mann, hatte 9,7 g Luminal[®] eingenommen, als er ins Krankenhaus eingeliefert wurde. Der Patient befand sich im Koma, Temperatur von 40 ° C wurde registriert. Die Haut war livid, sonst wurden keine sichtbaren Eruptionen festgestellt. Am 4. Tag nach der Einlieferung wurde Ulceration in der Sacralgegend und Blasen mit blutigem Inhalt an den Fersen festgestellt. Diese Erscheinungen heilten nach 6 Wochen. Als der Patient später wieder in das Krankenhaus kam, wurden keloidige Narben in der Sacralgegend und an den Fersen registriert.

Über die Summationswirkung von Röntgenstrahlen und Barbitursäure als Ursache von Exanthemen ist schon von UHLMANN (145) berichtet worden. Kombinierte Einwirkung von Sonnenstrahlen und Barbitursäure führen auch zu Exanthemen, die in ihrem Verlauf verschieden aussehen können (HAXTHAUSEN, 69). Die Dauer der Sonnenstrahlung, die in Kombination mit Barbitursäure zum Exanthem führte, wurde jedoch nicht angegeben.

HAXTHAUSEN (69) berichtet von einem Studenten, der wegen leichter epileptischer Anfälle für längere Zeit 15 mg Luminal[®] täglich eingenommen hatte. Nach einer längeren Besonnung bei klarer Luft trat im Gesicht und auf den Handrücken ein Ausschlag auf, der sich nicht von den Effloreszenzen der Hydroa vacciniforme unterscheiden ließ. Der Urin des Patienten war weinrot gefärbt und enthielt Hämatoporphyrin.

Nebenwirkungen von Luminal

Autor	Fälle	Dosis	Art der Nebenwirkung	Körperstelle
Chargin 1922	1		Bullöses Exanthem Erythematöses Exanthem	Mundschleimhaut
Herrmann 1923	1	4,2 g	Makulo-papulöses Exanthem Conjunctivitis	Ganzer Körper
Hamilton 1926	1		General. Exanthem Ödem Bullöses Exanthem	Gesicht Rumpf Gesicht Wangen Zunge Gaumen Rachen Ganzer Körper
Jackson 1927	11		Erythematöses Exanthem Scharlach Exanthem Pruritus, Desquamation Mosernähnliches Exanthem Conjunctivitis Decubitus	Mund- Nasen- Pharynx - Schleimhäute
	6		Erythematöses - makulo- papulöses Exanthem Pruritus	

Nebenwirkungen von Luminal				
Autor	Fälle	Dosis	Art der Nebenwirkung	Körperstelle
Scomazzoni 1927	1	0,1 g	Fixe Exanthem	Ganzer Körper
Rodriguez 1927	350		Makulöses Exanthem Exantheme	Nacken Brust Vorderarm
Lilienstein 1928	1		Dermatitis Papulo-bulloses Exanthem	Ganzer Körper Penis Regio analis
Rodriguez 1929	7		General. Exanthem General. Erythrodermie	
Poole 1929	11		General. Exanthem Diffuse makulo-papul. Exanthem	

Autor	Fälle	Dosis	Nebenwirkungen von	
			Art der Nebenwirkung	Luminal
Chavany u. Vannier 1929	4		Scarlatiniformes Exanthem	Körperstelle
Cole 1929	1		General. Exanthem Urtikarielles Exanthem	
Gioseffi 1929	1	0,2g	Aptenähnliches Exanthem Erythematöses Exanthem	Mundschleimhaut Lippen Dorsalfalte d. Extremitäten Anogenitalfalte Präputium Conjunctivalrand d. Lider
Schulze 1930	1	2,6g	General. Desquamation Erythem Pruritus Urtikarielles Exanthem	Bauch Brust Beugeseite d. Extremitäten Rücken

Nebenwirkungen von Luminal				
Autor	Fälle	Dosis	Art der Nebenwirkung	Körperstelle
Peterman 1931	1	1 g	Bromodermähnliches Exan. General. Exanthem.	Ganzer Körper
	1	900 mg		
Hoffmann 1932	1	0,03 g	Bullöses Exanthem	Mundschleimhaut
Villaret 1932	4		Purpurisches Exanthem Ulceration	Kreuzbein
Haxthausen 1933	1	15 mg öftmals	Erythematöses Exanthem	Gesicht Handrücken
Jontofsohn 1933	1	3,78 g	Erythematöses Exanthem General. Dermatitis	
	1		General. Exanthem	
	1		General. Exanthem	

Nebenwirkungen von Luminal				
Autor	Fälle	Dosis	Art der Nebenwirkung	Körperstelle
Weidemann 1933	1	0,72 g	Scarlatiniformes Exanthem Morbilliformes Exanthem Pigmentation	Ganzer Körper Pharynx Conjunctiva
Binkley 1937	1		General. Scharlach Exanthem Pigmentation (stark)	
Halberg 1937	1		General. Exanthem Bullöses Exanthem	
Wile u. Benson 1940	1	42,0 g	Exfoliative Dermatitis Ödem Bullöses Exanthem	Ganzer Körper Mundschleimhaut
Matras 1942	1		Urtikarielles Exanthem	Glutäal- u. Hüftregion Oberschenkel

Nebenwirkungen von Luminal				
Autor	Fälle	Dosis	Art der Nebenwirkung	Körperstelle
Sutton u. Sutton 1948	1		Morbiliform u. General. Exanthem	
Bussard u. Carette 1950	13		Erythematöses Exanthem	
Lindemayr 1959	1		Erythema exsud. multiforme	

Diäthylbarbitursäure (Veronal[®])

Veronal[®], ein Barbitursäurederivat, verursacht vielseitige Exantheme. Beobachtungen dieser Art wurden von Autoren wie MATRAS (99), BOLLAS (102), LILIENSTEIN (92), KLAUSSNER (102), BANU (4) u. a. gemacht.

VALLERY (146) beschreibt einen Fall von Barbitursäuregruppenallergie:

Eine 39-jährige Frau nahm monatelang ohne jegliche feststellbare Schädigung Veronal[®] zu sich. Nach einem längeren Aussetzen des Mittels kam es unmittelbar nach einer Einnahme von 0,5 g Veronal[®] zum Auftreten eines polymorphen, generalisierten Exanthems, das nach 14 Tagen wieder abgeklungen war. 13 Monate später erzeugten 20 Tropfen Somnifen[®] (Diäthylaminosalze von Dialkylbarbitursäure) die gleichen Erscheinungen (Ödem an Gesicht und Mund, papulö-erythematöses Exanthem, allgemeiner Juckreiz). Die Exantheme bildeten sich nach 8 Tagen völlig zurück.

Über Gruppensensibilisierung oder Kreuzallergie haben auch die Autoren BURCKHARDT (18), VILLARET (147), HEINTZ (70) geschrieben. Die chemische Struktur und Abbauprodukte einer Medikamentengruppe sind verantwortlich für die Kreuzallergie, wie aus dem Fall von VALLERY (146) hervorgeht. Es ist jedoch zu erwähnen, daß besonders bei Ekzematikern eine Kreuzallergie häufig beobachtet wird (HEINTZ, 70).

Eine solche Gruppenallergie durch Barbitursäurederivate teilte uns eine Krankenschwester mündlich mit. Sie nahm 5 Jahre lang reichlich Schlafmittel (Luminal[®], Veronal[®] auch manchmal Phanodorm[®]). Es traten multiple, urtikarielle Herde in der Glutäal- und Hüftregion und an den Oberschenkeln auf. Diese Exantheme wurden von ihrem

Hausarzt behandelt. Irrtümlich nahm sie wieder 0,3 g Veronal[®] per os, woraufhin sich das Exanthem an den selben Stellen wiederholte.

Über schwere Überempfindlichkeit gegen 3 verschiedene Mischpräparate, in denen Veronal[®] enthalten war, berichtet CROHN (33). Das Präparat Allional[®] (Allyl-isopropylbarbitursäure) verursachte nach zweimaliger Einnahme bei einem Patienten Urtikaria an den Extremitäten sowie ein starkes Ödem des Penis und Scrotums. Dieselben Erscheinungen kamen wieder, nachdem der Patient eine Tablette Lenal[®] (Ac. acet. salicyl. Phenacetin aa 0,12 g Dimethylaminophenazon, Ac. diäthylbarbitursäure aa 0,1 g, 1,3 g Di-trimethylxanthin aa 0,03 g) eingenommen hatte. Nach einem Jahr nahm der Patient Somnacetin[®] Kapseln (Natriumdiäthylbarbitursäure, Phenacetincodein-Kombination), um nicht zu verschlafen. Es trat eine ausgedehnte Urtikaria auf, ebenso wieder ein ausgedehntes Ödem des Penis und Scrotums, Sekundärinfektion, Fieber, Furunkel und Karbunkel traten danach als weitere Komplikationen ein.

Das Auftreten des Exanthems in der Genitalgegend wird nicht nur bei Diäthylbarbitursäure (Veronal[®]) beobachtet, sondern auch bei anderen Barbitursäurederivaten (LILIENSTEIN, 92, KLAUSSNER, 102, HAMMACHER, 63, GROSS, 56, HAAS, 58 u. a.).

Der Fall von LILIENSTEIN (92) ist erwähnenswert:

Bei einem 49-jährigen Mann kam es 10 Minuten nach der Einnahme zweier Veramontabletten à 0,4 g zu unerträglichem Brennen am Penis und After, später zu heftigem Juckreiz. Die Haut des vorderen Teils des Penis, die Regio analis und perinealis, Scrotum, die einander zugekehrten Flächen der Nates in der Crena ani wiesen kreisförmige, scharf begrenzte, dunkelrote Verfärbungen auf. Die Lokalisation der Erkrankung entsprach dem Verbreitungsgebiet des Nervus pudendus communis.

Eine intensivere Form der Erscheinung, von der LILIENSTEIN berichtete, erwähnt CERUTTI (25) :

Bei einer 22-jährigen Frau traten nach Veramoneinnahme (Pyramidon + Barbitursäure) erythematöse Flecken auf dem Vorderarm, am Körper, auf den Waden und ganz besonders reichlich an der Schleimhaut der Genitalien und am After auf. Die Patientin hatte das Medikament gegen Menstruationsschmerzen genommen. Die Exantheme bildeten sich sofort nach der Einnahme des Präparates.

Über ein bullöses Arzneimittlexanthem berichtet MODEL (108) :

Eine 53-jährige, sonst gesunde Frau nahm 2 Tabletten Mabeck[®] (mit ähnlicher Zusammensetzung wie Veramon[®]). 90 Minuten später traten rote Flecken an beiden Handrücken auf, wie sie in vermindertem Maße nach Gebrauch von Kopfschmerzmittel entstanden waren. Am darauffolgenden Tag wurden von dem behandelnden Arzt symmetrisch an beiden Handrücken angeordnete, rechts mehr als links, teils große - von 2,5 - 3 cm Durchmesser -, teils kleinere konfluierende Blasen festgestellt. Die Patientin klagte außerdem über Schmerzen in der Gegend. Nach Behandlung klangen die Schmerzen rasch ab, während die Blasenbildung längere Zeit als sonst anhielt.

SCHUBERT (102) stellte ein einem bullöses Erythema exsudativum multiforme ähnliches Exanthem bei einem Patienten fest. Ein Exanthem in Form des Stevens-Johnson-Syndromes ist keine Seltenheit, und es ist vielfach darüber berichtet worden. Erythema exsudativum multiforme an den Extremitäten wurden auch von FRÜHWALD (49) beschrieben. Bei einer 23-jährigen Pflegerin, die wegen Kopfschmerzen Veramon[®] genommen hatte, trat nach 6 Stunden ein Ausschlag an den Händen auf. Nach Absetzen des Medikamentes

gingen die Exantheme zurück. Nach erneutem Gebrauch des Mittels stellte sich das Exanthem wieder ein. Auf der Hand und den Finger-
rücken befanden sich bis zehnpfennigstückgroße, scharf umschriebene,
rötliche und bläulichrote Flecken, wie ein Erythema exsudativum
multiforme aussehend.

SAMSON (129) berichtet von einem 36-jährigen Mann, der durch
Veramon[®] ein fixes Exanthem bekam. Der Patient nahm zunächst
0,2 g Veramon[®], dann 0,2 g pro die. Am 3. Tag nach der zweiten
Dosis, d. h. 4 Stunden danach, traten Rötung und Schwellung der
rechten Gesichtshälfte, besonders der Augen und Ober- und Unter-
lippe sowie starker Juckreiz auf. Das Exanthem hielt 24 Stunden
an. Eine Wiederholung der Dosis am nächsten Tag löste nach 6
Stunden dasselbe Exanthem, jedoch verstärkt und mit einer größeren
Ausdehnung, für 36 Stunden aus.

LANGENBACH (90) beobachtete einen Patienten, der über Wochen
Veronal[®] eingenommen hatte, das immer vertragen worden war.
Als der Patient nun nach 1 1/2 - jähriger Unterbrechung 0,2 g ein-
nahm, kam es bereits 9 Stunden darauf zu einem über Gesicht und
Arme ausgebreiteten makulösen Exanthem, das sich auch an der
Mundschleimhaut zeigte.

Nebenwirkungen von Veronal				
Autor	Fälle	Dosis	Art der Nebenwirkung	Körperstelle
Samson 1925	1	1,0g	Erythem Ödem Pruritus	Gesicht, Mund, Arme
Vallery 1925	1	0,5g	Polymorphes general. Exanthem Ödem Papulo-erythematöses Exanthem Pruritus	Gesicht, Mund Ganzer Körper
Lilienstein 1930	1	0,4g	Erythematöses Exanthem	Penis Anus Scrotum
Langenbach 1934	1	0,2g	Makulöses Exanthem	Gesicht, Mund, Arme

Nebenwirkungen von Veronal				
Autor	Fälle	Dosis	Art der Nebenwirkung	Körperstelle
Model 1938	1		Erythematoses Exanthem Bullöses Exanthem	Hände Hände
Frühwald 1939	1		Erythema exsud. multiforme	Extremitäten

C. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde das gesamte zur Verfügung stehende Schrifttum daraufhin untersucht, welche Angaben über Arzneimittel-exantheme bedingt durch Medikamente wie Pyrazolone (Amidopyrin, Antipyrin und Phenylbutazon) und Barbiturate zu finden waren.

Die Darstellung umfaßt sowohl das klinische Bild als auch Angaben über die pharmakologische Wirkung und den Abbau der erwähnten Medikamente im Körper.

Probleme des Nachweises einer Arzneimittelallergie durch in vivo und in vitro, Ak Bestimmung sowie Fragen der Kreuzallergie werden diskutiert.

Insgesamt gesehen ist in vielen Fällen das eigentliche Antigen noch nicht sicher bestimmt worden. Der Nachweis einer erfolgten Sensibilisierung durch die anzustrebenden in vitro Methoden erfordert noch erhebliche Bemühungen.

D. L i t e r a t u r

1. Abderhalden, R. Grundriß der Allergie
Schwabe, Basel 1950, S. 108-123
2. Auerbach, R. Fixed Drug Eruption
Arch. Dermat. 92, (1965) 184
3. Awe, W. Neue Untersuchungen auf dem Gebiet
der Pyrazolone
Pharm. Zentralbl. 103, (1964) 89-90
4. Banu, N. Ein Fall von Späterythem nach Veronal
Spitalul. 33, (1925) 1382
5. Barber, H. W. Eruption (Antipyrinides ?)
Case for diagnosis
Proc. roy. Soc. Med. 23, (1930) 811
6. Beron Antipyrinexanthem (Typus Brocq.
Eruptions erythemato-pigmentees fixes)
Zbl. Haut-Geschl. krkh. 35, (1931) 459
7. Berova, N. Auswertung der Gel/Agar Diffusions-
Naumova, D. methode zur Erkennung der medika-
mentösen Allergie
Hautarzt 15, (1964) 377-390
8. Biberstein, H. Veramonexanthem
Zbl. Haut-Geschl. krkh. 38, (1931)
449-450
9. Binkley, G. W. Pigmentation after phenobarbital
eruption
Arch. Dermat. 36, (1937) 1102
10. Biondi, A. Clinical experiences with a new pre-
paration based on pyrazolone-pyra-
zolidine in the traumatological field
Minerva Ortop. (Torino) 15, (1964)
409-411

11. Bloemen, J. J. Causyth-Exanthem
Zbl. Haut-Geschl. krkh. 62, (1939) 385
12. Bober, K. Drug induced hemorrhages in the treat-
ment with pyrazolones and anticoagulants
Zschr. inn. Med. 20, (1965) Leipzig
309-311
13. Braun, W. Allergie im Alltag
Zeitschrift der Vereinigung der Freunde
der Studentenschaft der Universität
Heidelberg e. V. XXI Jg., Bd. 46,
Rupert Carola Sonderdruck (1969)
14. Brehm, G. Immunologie und Immunpathologie der
Haut
in Riecke Lehrbuch der Haut u. Geschl.
krkh., Springer, Berlin 1969, S. 655-
668
15. Brehm, G. Antikörpermangelsyndrome und Haut
Hautarzt 19, (1968) 193-202
16. Brodie, B. B. The Fate of Aminopyrine (Pyramidon)
Axelrod, J. in man and methods for the estimation
of aminopyrine and its metabolites in
biological material
J. Pharmac. exp. Ther. 99, (1950)
171-184
17. Brodie, B. B. The Fate of Acetophenetidin (Phenacetin)
in man and methods for the estimation
of acetophenetidin and its metabolites
in biological material
J. Pharmac. exp. Ther. 97, (1949)
58-67

13. Burckhardt, W. Arzneiexantheme
in Jadassohn Handbuch d. Haut u.
Geschl. krkh., Erg. Werk Bd. II/1,
Springer, Berlin 1962, S. 545-596
19. Burckhardt, W. Atlas und Praktikum der Dermatologie
und Venerologie
Urban-Schwarzenberg, München 1966,
S. 112-144
20. Burns, J. J. Physiological disposition of phenyl-
Rose, R. K. butazone (Butazolidin) in man and
Chenkin, T. a method for its estimation in biological
Goldman, A. material
Schubert, A. J. Pharmac. exp. Ther. 109, (1953)
Brodie, B. B. 346
21. Burns, J. J. The Metabolic Fate of phenylbutazone
Rose, R. K. J. Pharmacol. 113, (1955) 481
Goodwin, S.
Reichenthal, J.
Horning, E. C.
Brodie, B. B.
22. Burns, J. J. A potent new uricosuric agent the
Yu, T. F. sulfoxide metabolite of the phenyl-
Ritterband, A. butazone analogue G. 25671
Perel, J. M. J. Pharmacol. 119 (1957 b) 418
Gutman, A. B.
Brodie, B. B.
23. Bussard Les érythèmes toxiques au cours des
Carette, P. états psychopathiques
Soc. med.-psychol. 24, (1932) Paris
10

24. Carr, E. A. Group III Reactions to Drugs:
Apparently Allergic Reactions
Occuring Almost Exclusively with Drugs
in Current Problems in Allergy and
Immunology, Karger, Basel 1959,
S. 485-504
25. Cerutti, I'. Eritema fisso da "Veramon"
Atti. Soc. ital. Derm. e. Sif. 3, (1941)
889-942
26. Chargin, L. Phenobarbital (Luminal) eruption on
the tongue, cheeks and lips
Arch. Dermat. 6, (1922) 222
27. Chavany, J. A. Accidents consécutifs à l'administration
Vannier, P. E. de certains sédatifs nervins. Toxidermie
barbiturique à type d'erythème scarla-
tiniforme infiltré
Progr. méd. 2, (1929) 1685-1693
28. Chorazak, T. Erythema fixum post Antipyrini
Zbl. Haut-Geschl. krkh. 61, (1939)
622
29. Claude Troubles nerveux et trophiques d'
Henri origine barbiturique
Lamache, A. Encéphale 22 (1927) 439
Daussy, H.
30. Clyde, L. C. Kelloidal scars at the sites of Bullae
La Rocce, C. from Barbiturate Poisoning
Arch. Dermat. 42, (1940) 684-685
31. Cole Dermatitis medicamentosa (pheno-
barbital)
Arch. Dermat. 20, (1929) 578
32. Colpi, A. Syndrome caused by sensitization to
pyrazolic drugs with toxic-allergic
manifestations of a systemic nature
Fracastoro 56, (1963) Verona 246-254

33. Crohn, W. H. Ein schwerer Fall von Überempfindlichkeit.
Med. Klin. 2, (1930) 1451.
34. Cummer Dermatitis medicamentosa.
La Rocce, C. Arch. Dermat. 19, (1929) 309.
35. Dymek, W. Studies on pyrazole derivatives I.
Acta. Polon. pharmaceut. 21, (1964) Warszawa 211-216.
36. Ehrmann, G. Versuche zum Nachweis medikamentöser Allergien.
Lindemayr, W. Wien med. Wschr. 103, (1953) 532-533.
37. Ehrmann, G. Über die in vitro Untersuchungen bei medikamentöser Allergie.
Lindemayr, W. Hautarzt 5, (1954) 406-408.
38. Endo, S. Über Antipyrinexanthem.
Jap. J. Dermat. 33, (1933) 7
39. Fantini, E. Contributo allo Studio delle Vasculiti cutanee nota 1 "Le Vasculiti Allergiche".
Bonelli, U. Arch. ital. Derm. Venerol. 34, (1966) Bologna 326-366.
40. Fasshauer, M.-L. Beeinflussung des Hautlipoidmantels durch Hautreinigungsmittel und Textilwaschmittel.
Med. Diss. (Düsseldorf 1970).
41. Filipp, G. Die Immunologie, Klinik u. Therapie der Penizillinallergie.
Med. Welt 2. Hbj. (1968) 2763-2773.
42. Filipp, G. Pathogenese u. Therapie Allergischer Reaktionen.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart 1966, S. 1-666.

43. Fischer, W. Antipyrinexanthem.
Zbl. Haut-Geschl.krkh. 37 (1931) 582.
44. Fitzpatrick, T. B. Fixed Drug Eruption (phenacetin).
Arch. Dermat. 92, (1965) Chicago
484-485.
45. Fournier in Mayr, J., Die Nebenwirkungen der
Arzneimittel auf die Haut.
Fischer, Jena 1950, S. 12.
46. Frei Fixes Antipyrinexanthem.
Zbl. Haut-Geschl.krkh. 37, (1931) 582.
47. Freudenberg in Mayr, J., Die Nebenwirkungen der
Arzneimittel auf die Haut.
Fischer, Jena 1950, S. 12.
48. Frieboes in Mayr, J., Die Nebenwirkungen der
Arzneimittel auf die Haut.
Fischer, Jena 1950, S. 13.
49. Frühwald, R. Veramonexanthem.
Zbl. Haut-Geschl.krkh. 62, (1939) 611.
50. Gioseffi, M. Enantema-esantema fisso da Luminal.
Riforma med. 2, (1929) Napoli 940-945.
51. Goncalves, A. P. An Etiologic Study of 49 Cases of Fixed
Eruptions.
An. brasil. dermat. sif 31, (1965)
Janeiro 125.
52. Goodman, L. S. The Pharmacological Basis of Thera-
peutics (Fourth Edition).
Gilman, A. Macmillan, N. Y. 1970, S. 334-337.
53. Goth, A. Fixes Antipyrinexanthem.
Zbl. Haut-Geschl.krkh. 59, (1938) 11.
54. Gottron, H. Hämorrhagisches Antipyrinexanthem
der Eichel bei 46-jährigem Mann.
Zbl. Haut-Geschl.krkh. 67, (1941) 123.

55. Gottron, H. Ungewöhnliches toxisches Exanthem.
Zbl. Haut-Geschl. krkh. 67, (1941) 123.
56. Gross, B. G. Ein eigenartiges Veramonexanthem.
Dermat. Wschr. 2, (1928) 1638.
57. Grusz, F. Fixes Antipyrinexanthem.
Zbl. Haut-Geschl. krkh. 38, (1931) 36.
58. Haas, W. Über ein eigenartiges Veramonexanthem.
Dermat. Wschr. 2, (1928) 1050.
59. Halberg Entwicklung von Bromoderma in einem
Luminalexanthem.
Zbl. Haut-Geschl. krkh. 58, (1937) 242.
60. Halberkann, J. Die Stoffwechselprodukte des Pyramidons
Fretwurst, F. und verwandter Verbindungen beim
Menschen.
Hoppe-Seyl-Z. 97, (1950) 285.
61. Halpern, B. N. Allergy to pyrazolone derivatives
Holtzer, A. (Aminopyrine) with evidence of reagine
Liacopoulos, P. type Antibody.
Meyer, J. J. Allergy 29, (1958) St. Louis 1-12.
62. Hamilton, E. Luminal poisoning with conjunctival
residue.
Illinois med. J. 49, (1926) 344.
63. Hammacher Veramon Exanthem.
Zbl. Haut-Geschl. krkh. 41, (1932) 762.
64. Hamperl, H. Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie
und der Pathologischen Anatomie.
Springer, Berlin 1966, S. 735-759.
65. Hansen, K. Arzneimittelallergie in Aktuelle Allergie-
fragen.
Ergebnisse der deutschen Allergietagungen
tagungen 1959.
Barth, Leipzig 1961, S. 3-14.

66. Hansen, K.
Werner, M.
67. Hartl. W.
Lehrbuch der Klinischen Allergie.
Thieme, Stuttgart 1967, S. 441-472.
Möglichkeiten einer immunhämatologischen Serodiagnostik der medikamentös-allergischen Agranulocytose (Morbus Schultz).
Dtsch. med. Wschr. 2, (1964) 81.
68. Hartl. W.
Puxeddu, A.
Zur Frage der Spezifität arzneimittelallergischer Immunreaktionen durch aminophenazonhaltige Antirheumatika.
Klin. Wschr. 44, (1960) 30-32.
69. Haxthausen, H.
Ein Fall von Hydroa aestivale ähnelnden Lichtausschlag bei einem Patienten mit Hämatoporphyrinurie hervorgerufen durch Luminal.
Dermat. Wschr. 25, (1927) 827-829.
70. Heintz, R.
Erkrankungen durch Arzneimittel.
Thieme, Stuttgart 1966, S. 103-130.
71. Herrmann, R.
Über einen weiteren Fall von Luminal-exanthem.
Klin. Wschr. 2, (1923) 212.
72. Hoffmann, M.
Phenobarbital eruption of the mouth.
Arch. Dermat. 25, (1932) 965.
73. Ibe, K.
Irgapyrin-Vergiftung eines Kindes mit tödlichem Ausgang unter besonderer Berücksichtigung von Veränderung im EKG und toxikologischen Untersuchungen.
Arch. Toxikol. 22, (1967) 349-372.
74. Ikeda
Ein Fall von einem sehr hochgradigen Antipyrin Exanthem.
Jap. J. Dermat. 46, (1939) 37.

75. Ippen, H. Index Pharmacorum.
Thieme, Stuttgart 1968, S. 34-42 u.
S. 202-207.
76. Jackson, A. Toxic Reaction from Phenobarbital
(Luminal).
Report of 6 Cases.
J. Amer. med. Ass. 9, (1927) 642-
643.
77. Jacobi, W. Über Nivanolexantheme.
Arch. Dermat. 130, (1921) 353-366.
78. Jaffe in Williams, Detoxication Mechanisms.
(Second Edition) Chapman & Hall,
London 1959, S. 574.
79. Jontofsohn, K. Über Barbitursäure Allergie.
Med. Klin. 1, (1933) 189-191.
80. Kato, T. Fixe Antipyrinexantheme.
Iconogr. Dermat. 48, (1938) Kyoto
291.
81. Kaworu, E. in Mayr, J., Die Nebenwirkungen der
Tanabe, N. Arzneimittel auf die Haut.
Fischer, Jena 1950, S. 12.
82. Kleinsorge, H. Pathogenese und Diagnostik allergischer
Arzneimittelreaktionen.
Med. Welt 21/35, (1970) 1497-1505.
83. Konrad Antipyrinexanthem.
Zbl. Haut-Geschl.krkh. 32, (1930) 180.
84. Korting, G. W. Therapie der Hauterkrankungen.
Schattauer, Stuttgart 1967, S. 30-31.
85. Kreibich, C. Antipyrinexanthem (AE) oder Pemphigus
malignus (Pm).
Med. Klin. 1, (1932) 441-442.

86. Kuschinsky, G. Taschenbuch der modernen Arznei-
behandlung.
Thieme, Stuttgart 1966, S. 167-172.
87. Kuschinsky, G. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
Lüllmann, H. 3. Auflage, Thieme, Stuttgart 1967,
S. 112-118.
88. Kuzell, W. C. in Rechenberg, H.K., Butazolidin.
Thieme, Stuttgart 1961, S. 81.
89. Kuzell, W. C. Phenylbutazone: Effects of the ad-
Schaffarzick, R. W. ministration for prolonged periods.
Naugler, W. E. New Engl. J. Med. 256, (1957) 388-
Champlin, B. M. 392.
90. Langenbach Hauterscheinungen als Ausdruck er-
worbener Überempfindlichkeit gegen
Natr. isoamyläthylbarbiturat.
J. Amer. med. Ass. 102, (1934)
1375-1378.
91. Lewin in Mayr, J., Die Nebenwirkungen der
Arzneimittel auf die Haut.
Fischer, Jena 1950, S. 10.
92. Lilienstein Über ein eigenartiges Veramonexanthem.
Dermat. Wschr. 86, (1928) 628.
93. Lilienstein Veronal Exanthem
Zbl. Haut-Geschl.krkh. 32, (1930) 560.
94. Lindemayr, W. Arzneiexantheme in H. A. Gottron u.
W. Schönfeld: Dermatologie und
Venerologie III/1
Thieme, Stuttgart 1959, S. 327-383.
95. Loewe in Goodman & Gilman: The Pharma-
Impens cological Basis of Therapeutics.
(Fourth Edition), Macmillan, N.Y. 1970,
S. 98.

96. Loos in Mayr, J., Die Nebenwirkungen der Arzneimittel auf die Haut. Fischer, Jena 1950, S. 13.
97. Mac Kenna, R. W. Diseases of the Skin. Baillière, Tindall, London 1952, S. 376-377.
98. Mann, E. Toxoplasmosis and Stomatitis aptosa Phenacetin abuse. Zahnärztl. Welt 68, (1967) 498.
99. Matras, A. Fixed Antipyrinexanthem. Zbl. Haut-Geschl.krkh. 68, (1942) 146.
100. Matras, A. Nekrotisierende Purpura auf allergischer medikamentöser Basis. Hautarzt 10, (1961) 438.
101. Mayer, R. L. Contact Dermatitis versus Atopic Dermatitis in Coombs, Harley, Kallos: Dermatological and Serological Aspects of Allergy. Karger, Basel 1958, S. 1-19.
102. Mayr, J. Die Nebenwirkungen der Arzneimittel auf die Haut. Fischer, Jena 1950, S. 9-93.
103. Mering in Goodman & Gilam: The Pharmacological Basis of Therapeutics. (Fourth Edition), Macmillan, N. Y. 1970, S. 98.
- Fischer
104. Meyler, L. Side Effects of Drugs (Fourth Edition) Excerpta. Med. Found. Amsterdam 1963, S. 49.
105. Meyler, L. Side Effects of Drugs (Fifth Edition) Excerpta Med. Found. Amsterdam 1963-1965, S. 114-122.

106. Miescher, P.
Pletscher, A. Zur Pathogenese der Anaemie bei Patienten mit Abusus phenacetin-haltiger Analgetika.
Schweiz. med. Wschr. 88, (1958) 1055-1060.
107. Milian, G. Erythème du ge jour du au veronal
Bull. soc. frç. dermat. syph. 34, (1927) 163.
108. Model, R. Urticaria bullosa nach Gebrauch eines dem Veramon gleichen Mittels.
Münch. med. Wschr. 2, (1938) 1180-1181.
109. Möller
Paschkis in Mayr, J., Die Nebenwirkungen der Arzneimittel auf die Haut.
Fischer, Jena 1950, S. 12.
110. Moeschlin, S. Klinik und Therapie der Vergiftungen
3. Auflage, Thieme, Stuttgart 1959, S. 297-407.
111. Naegeli, O. Nachweis des cellulären Sitzes der Allergie beim fixen Antipyrinexanthem (Autotransplantation Versuch in vitro).
Klin. Wschr. 1, (1923) 924-928.
112. Nakazawa, T. Antipyrinexanthem.
Jap. J. Dermat. 30, (1930) 129.
113. Nander Antipyrinexanthem.
Zbl. Haut-Geschl.krkh. 32, (1930) 321.
114. Netter, K. J. Mündliche Mitteilung, 1971.
115. Oreo, G. Dermatitis medicamentosa following ingestion of allylisopropylbarbituric acid (Allonal).
Arch. Dermat. 43, (1941) 207-208.

116. Ormsby, O. S. Diseases of the Skin (Seventh Edition)
Montgomery, H. Lea & Febiger, Philadelphia 1948,
S. 222-223.
117. Osmundsen, P. E. Pigmented Contact Dermatitis.
Brit. J. Dermat. 83, (1970) 296-301.
118. Petermann, M. G. A new skin eruption produced by pheno-
barbital (Luminal).
J. Amer. med. Ass. 79 (1931) 703-704.
119. Polson, C. J. Clinical Toxicology.
Tattersall, R. N. English Univ. Press, London 1959,
S. 3-350.
120. Poole, A. K. Drug reactions from barbital (Veronal)
and phenobarbital (Luminal).
Yale J. Biol. and Med. 1, (1929)
345-351.
121. Pröscher, F. in Williams: Detoxication Mechanisms.
(Second Edition) Chapman & Hall,
London 1959, S. 575.
122. Reich, A.-L. Das Lyell-Syndrom.
Vogel, P. G. Münch. med. Wschr. 44, (1969)
2258-2266.
123. Rodriguez, A. B. Sur les erythrodermies produites par
le luminal sodique.
Revue Neur. 36, (1929) Paris 1168-
1171.
124. Rodriguez, A. B. Erythrodermien durch Luminalnatrium.
An. Acad. med. -quir. espan. 14,
(1927) Madrid 877-878.
125. Röckl, H. Epidermolysis acuta toxica (Lyell).
Spann, W. Hautarzt 14, (1963) 536-540.

126. Römpp, H. Chemie Lexikon.
Franckh'sche Verlagshandlung,
Stuttgart 1966, Bd. 3, S. 4826-4851.
127. Roscioli, B. Recurrent scarlatiniform exanthema
caused by pyrazolonic drugs.
Minerva Pediatr. 19, (1967) Torino
616-619.
128. Rusch Antipyrinexanthem.
Zbl. Haut-Geschl.krkh. 32, (1930) 34.
129. Samson, I. W. Beiträge zur Kenntnis der Über-
empfindlichkeit I Veramon-Allergie.
Med. Klin. 21, (1925) 1760.
130. Schmid, A. H. Clinical Experience with a combined
monophenylbutazone preparation
(Medivarsin) in venous diseases.
Zbl. Haut-Geschl.krkh. 38, (1965)
53-57.
131. Schultz, K. H. Allergische Hautreaktion und Arznei-
mittelgruppen.
Arch. Klin. Exp. Dermat. 219, (1964)
277-295.
132. Schultz-Hamburg, K. H. Allergische Hautreaktion und Arznei-
mittelgruppen.
Arch. Klin. Exp. Dermat. 219, (1964)
277.
133. Schulze, P. Über einen Fall von Luminalver-
giftung.
Psychiatr.-neurol. Wschr. 2, (1930)
Halle 385-387.
134. Schuppli, R. Morbus-Kaposi artiges Exanthem bei
Panmyeloptische als Zeichen einer
starken Pyramidonüberempfindlichkeit.
Dermatologica, Basel

135. Schwabe-Waldenburg in Mayr, J., Die Nebenwirkungen der
Arzneimittel auf die Haut.
Fischer, Jena 1950, S. 12.
136. Scomazzoni, T. Eritema fisso da Luminal. Studio
clinico.
Giorn. ital. di dermat. e. sif. 68,
(1927) 1226-1236.
137. Sézary, A. Eruption papuleuse syphiloïde d'origine
médicamenteuse.
Bull. Soc. franç. Dermat. syph. 39,
(1932) Paris 607-608.
138. Smida, I. Acute poisoning with Ketazon (Keto-
phenylbutazone) in a 21-months old
boy.
Csl. ped. 24, (1969) Praha 806-808.
139. Stiller, I. Lyell Epidermolysis in exsudative
psoriasis.
Zbl. Haut-Geschl. krkh. 42, (1967)
341-344.
140. Stüttgen, G. Allergie und Haut in Allergie und
Ippen, H. Asthmaforschung.
Barth, Leipzig 1969, Bd. 5, S. 15-328.
141. Sutton, R. L. Diseases of the Skin (Seventh Edition)
Sutton, R. L. jun. Lea & Febiger, Philadelphia 1948,
S. 222-223.
142. Taussig Hautallergie nach Einnahme von Amido-
pyrin.
J. Allergy 6, (1935) 291-293.
143. Thierfelder, S. Die Pyramidon-Agranulocytose.
Magis, C. Dtsch. med. Wschr. I, (1964)
Saint-Paul, M. 506-512.
Dausset, J.

144. Tuft, L.
Kolmer, J. Clinical Allergy
Saunders, Philadelphia 1938,
S. 149-159.
145. Uhlmann
in Mayr, J., Die Nebenwirkungen der
Arzneimittel auf die Haut.
Fischer, Jena 1950, S. 95.
146. Vallery-Radot
Accidents cutané-muqueux provoqués
chez la même malade par le véronal
et par un autre produit de la série
barbiturique.
Bull. Soc. med. hôp. 41, (1925)
Paris 1382.
147. Villaret
Ulcerations cutanées dues aux barbi-
turiques.
Paris med. 2, (1932) 340-341.
148. v. Rechenberg, H. K.
Damage due to long term therapy 1
Antirheumatic Agents.
Hippokrates 35, (1964) 543-550.
149. v. Rechenberg, H. K.
Butazolidin,
Thieme, Stuttgart 1961, S. 1-146.
150. Walther, H.
Arzneimittlexantheme durch neuere
Medikamente .
Arch. Klin. Exp. Dermat. 219, (1964)
326-330.
151. Wawrzynska-
Pagowska, J.
Dangers in the use of various rheumatic
drugs.
Polski tygodn. lek. 24, (1969)
Warszawa 809-812.
152. Weidemann, A.
Zur Kenntnis der Luminalintoxikation.
Wschr. Kinderhk. 55, (1933) 307-311.
153. Weirich, E. G.
Das Pyrazol-Exanthem.
Dtsch. med. Wschr. 82, (1957) 1011.

154. Welsh, A. L. The Fixed Eruptions.
Thomas Publ., Springfield 1961,
S. 3-14.
155. Wile, U. J. Exfoliative Dermatitis due to pheno-
Benson, J. A. barbital with fatal outcome :
Report of two cases.
Ann. int. med. 13, (1940) 1243-1249.
156. Williams, R. T. Detoxication Mechanisms.
(Second Edition)
Chapman & Hall, London 1959, S. 572-
613.
157. Wirth, W. Toxikologie Fibel für Ärzte, Apotheker,
Hecht, G. Naturwissenschaftler, Juristen und
Gloxhuber, Ch. Studierende.
Thieme, Stuttgart 1967, S. 233-238.
158. Wolf, H. J. Einführung in die Innere Medizin.
Thieme, Stuttgart 1963, S. 598.

Lebenslauf

Ich, Kofi Essilfie-Taylor, wurde am 1.1.1936 als Sohn des Kaufmanns Samuel Antobam Taylor und seiner Ehefrau Elsie in Anomabo, Ghana, geboren.

Von 1942 - 1951 besuchte ich die englische Missionsschule in Dunkwa, danach das Gymnasium Mfantshipim in Cape Coast, Ghana, wo ich 1955 das Abitur ablegte.

Von 1955 - 1957 arbeitete ich beim Postamt in Accra.

Von 1957 - 1963 studierte ich an der Universität London (vormedizinisches Studium).

1963 besuchte ich das Studienkolleg in Mainz. Im SS 1964 begann ich das Studium der Medizin an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz und wechselte im WS 1964/65 zu dem Studium der Zahnmedizin über.

1968 bestand ich das Physikum; 1970 legte ich das Staatsexamen ab. Seit Mai 1971 bin ich als Assistentarzt in der U.S.Army Clinic in Mainz tätig.

Im November 1968 heiratete ich die Diplom-Volkswirtin Brigitte Essilfie-Taylor, geb. Kroth.

Ich möchte Herrn Professor Dr. med. G. Brehm recht herzlich danken für die Überlassung des Themas und für die gute Anleitung bei der Abfassung der Arbeit.

Herrn Professor Dr. med. G. W. Korting bin ich zu Dank verpflichtet für die Möglichkeit in seiner Klinik zu arbeiten und für seine Bemühungen als Koreferent.

